

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

REACCIONES DE AMINALES CÍCLICOS CON FENOLES U OTROS NUCLEÓFILOS USANDO MECANOQUÍMICA

Jicli Jose Rojas Salgado

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá D. C., Colombia
2018

REACCIONES DE AMINALES CÍCLICOS CON FENOLES U OTROS NUCLEÓFILOS USANDO MECANOQUÍMICA

Jicli Jose Rojas Salgado

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Doctor en Ciencias-Química

Director:

Profesor Augusto Rivera Umaña, Dr. Sc.

Línea de Investigación:

Síntesis Orgánica

Grupo de Investigación:

Síntesis de Heterociclos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D. C., Colombia

2018

Dedicatoria

A la memoria de mi padre.

A mi familia en especial a ti mamá.

A Samuel David.

Agradecimientos

A Dios por la vida y las oportunidades.

A la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá por permitirme crecer académicamente.

A Colciencias y a todos los colombianos porque gracias a sus contribuciones pude hacerme beneficiario de la convocatoria 617 de 2013 para doctorados nacionales.

Al profesor Augusto Rivera Umaña, por las oportunidades, las enseñanzas y apoyo recibidos durante el desarrollo de mi doctorado.

Al profesor Jaime Ríos Motta, por su gran apoyo académico.

A mis compañeros del Grupo de Síntesis de Heterociclos: Héctor Jairo Osorio, Dency Pacheco, Ingrid Miranda, Juan Manuel Uribe, Daniel Bohórquez, Astrid Velásquez, Juan Esteban Santamaría y Luz Estela Nerio, por todos los momentos vividos, por el apoyo en los duros momentos.

A Ernesto Parra y Katherine Jaramillo, por la toma de espectros de resonancia magnética nuclear.

A Edgar Avendaño y Roger Higuera, por la toma de espectros de infrarrojo.

A Michael Bolte (Institut für Anorganische Chemie der J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt, Alemania), por los análisis de difracción de rayos-X de monocristal.

A Jorge Kuhanoff, Gareth Tribello, Lorenzo Stella y Joaquín Klug (Queen's University-Belfast, UK), por todas las enseñanzas sobre simulación molecular.

A los profesores del Departamento de Química que de una u otra forma me brindaron apoyo.

A mis compañeros de posgrados de otros grupos de investigación que me apoyaron de una u otra manera para alcanzar esta meta, José Alirio Mendoza, Jahaziel Amaya, Rubén Bourdon, entre otros.

A los Profesores del Departamento de Química quienes estuvieron atentos durante todo el proceso de mi doctorado.

A mi familia, en especial a mi padre, a mi madre, a Gustavo y Andrea, quienes me apoyaron incondicionalmente en todo momento.

A Samuel David, porque me esperó pacientemente.

A mis amigos quienes desde la distancia me apoyaron con su voz de aliento para alcanzar esta meta.

Resumen

Se estudiaron las reacciones químicas de los aminaes **2** y **3** con fenoles en condiciones “solvent free”, activadas por el suministro de energía por fricción durante 15 minutos con el uso de mortero y su mano. Por medio de las técnicas espectroscópicas de FT-IR y RMN ^1H , y difracción de rayos-X de monocristal se demostró la obtención de los aductos **8a**, **8c**, **8h**, **8i**, **9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k**, **9l**, **11c**, **11d**, **11h**, **11k-n**. El análisis de la difracción de rayos-X permitió hacer la identificación de las características supramoleculares de los aductos **8h**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k**, **11h**, **11k**, **11m** y **11n**. Adicionalmente, la reacción de **2** con los fenoles **4a**, **4c**, **4e** y **4j**, condujo a la obtención de las correspondientes BISBIAs **5a**, **5c**, **5e** y **5j**. En la reacción de **3** con fenoles solo se obtuvo la BISBIA **5j**. Por otra parte, la reacción de **2** con 2-naftol produjo 3,3'-Etilénbis(3,4-dihidrobenczo[f]-2*H*-1,3-benzoxazina **13**, y el mismo nucleófilo al reaccionar con **3** produjo 1,1-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]bis(naftalen-2-ol) **14**, y otro producto de aminometilación: 1-[(2,3-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*e*] [1,3]oxazin-2-il)methyl]naftalen-2-ol **15**.

Palabras clave: mecanoquímica, aminaes, aducto, estructura supramolecular.

Abstract

Chemical reactions of **2** and **3** aminaes with phenols were studied under solvent free conditions, activated by applying friction energy using a mortar and pestle (grinding) for 15 minutes. The FT-IR, ¹H- NMR and XRD techniques allowed to demonstrate the obtaining of adducts **8a**, **8c**, **8h**, **8i**, **9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k**, **9l**, **11c**, **11d**, **11h**, **11k-n**. The X-ray diffraction analyses allowed the identification of the supramolecular features of adducts **8h**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k**, **11h**, **11k**, **11m** and **11n**. Additionally, the reaction between **2** and **4a**, **4c**, **4e** and **4j** yielded the corresponding BISBIAs **5a**, **5c**, **5e** and **5j**. On the other hand, the reaction between **2** and 2-naphthol **12** yielded 3,3'-Ethylene-*bis*(3,4-dihydrobenzo[f]-2*H*-1,3-benzoxazine **13** and the reaction of **3** with the same nucleophilic reagent yield 1,1-[imidazolidine-1,3-diylbis(methylene)]bis(naphthalen-2-ol) **14** and other aminemethylation product: 1-[(2,3-dihydro-1*H*-naphtho[1,2-*e*] [1,3]oxazin-2-yl)methyl]naphthalen-2-ol **15**.

Keywords: mechanochemistry, aminaes, adduct, supramolecular structure.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras.....	XI
Lista de tablas	XIV
1. Introducción	1
1.1 Una perspectiva histórica.....	3
1.2 Aspectos mecanísticos de la mecanoquímica.....	9
1.3 Reactividad química de aminaes frente a fenoles	11
2. Técnicas generales utilizadas	16
2.1 Espectros de resonancia magnética nuclear.....	16
2.2 Espectros de infrarrojo.....	16
2.3 Difracción de rayos-X.....	16
2.4 Punto de fusión.....	17
2.5 Cromatografía de capa delgada (CCD).....	17
2.6 Cromatografía de columna (CC)	17
2.7 Medidas de la temperatura	17
2.8 Cálculos computacionales	18
3. Parte experimental	19
3.1 Preparación de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano (TATD) 2.	19
3.2 Preparación de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.13,8]undecano (TATU) 3.	19
3.3 Reacciones entre TATD 2 y fenoles.....	19
3.3.1 Reacción entre TATD 2 y fenol 4a.....	19
3.3.2 Reacción entre TATD 2 y 2-metilfenol 4b.	20
3.3.3 Reacción entre TATD 2 y 4-metilfenol 4c.	21
3.3.4 Reacción entre TATD 2 y 2-tert-butil-4-metilfenol 4d.	22
3.3.5 Reacción entre TATD 2 y 4-flúorfenol 4e.....	24
3.3.6 Reacción entre TATD 2 con y 4-bromofenol 4f.....	24
3.3.7 Reacción entre TATD 2 y 4-yodofenol 4g.	25
3.3.8 Reacción entre TATD 2 y 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h.	26
3.3.9 Reacción entre TATD 2 e hidroquinona 4i.	27
3.3.10 Reacción entre TATD 2 y 3-metoxifenol 4j.	28
3.3.11 Reacción entre TATD 2 y 3-nitrofenol 4k.....	28

3.3.12	Reacción entre TATD 2 y 4-nitrofenol 4l.	29
3.4	Reacción entre TATD 2 y 2-naftol 12.	30
3.5	Reacción entre TATU 3 y fenoles.	31
3.5.1	Reacción entre TATU 3 y 4-metilfenol 4c.	31
3.5.2	Reacción entre TATU 3 y 4-tert-butilfenol 4m.	31
3.5.3	Reacción entre TATU 3 y 2-tert-butil-4-metilfenol 4d.	32
3.5.4	Reacción entre TATU 3 y 4-clorofenol 4n.	33
3.5.5	Reacción entre TATU 3 y 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h.	34
3.5.6	Reacción entre TATU 3 y 3-metoxifenol 4j.	35
3.5.1	Reacción entre TATU 3 y 3-nitrofenol 4k.	36
3.5.2	Reacción entre TATU 3 y 4-nitrofenol 4l.	37
3.6	Reacción entre TATU 3 y 2-naftol 12.	37
3.7	Reacción de TATD 2 y TATU 3 con pirrol 21.	39
4.	Discusión de resultados.	41
4.1	Reacciones entre TATD 2 y fenoles 4a-l.	46
4.1.1.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol (1/1) 8h.	58
4.1.2.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano-2-tert-butil-4-metilfenol (1/2) 9d.	64
4.1.3.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano-4-bromofenol (1/2) 9f.	68
4.1.4.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano-4-yodofenol (1/2) 9g.	75
4.1.5.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano-3-nitrofenol (1/2) 9k.	77
4.2	Reacciones entre TATD 2 y 2-naftol 12.	79
4.3	Reacciones entre TATU 3 y fenoles 4c, 4d, 4h, 4j y 4k-n.	80
4.3.1.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.13,8]undecano-4-tert-butilfenol (1/2) 11m.	83
4.3.2.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.13,8]undecano-4-clorofenol (1/2) 11n.	92
4.3.3.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.13,8]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol (1/2) 11h.	95
4.3.4.	Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.13,8]undecano-3-nitrofenol (1/2) 11k.	97
4.4	Reacción entre TATU 3 y 2-naftol.	100
4.5	Reacción de TATD 2 y TATU 3 con pirrol 21.	106
5.	Conclusiones, recomendaciones y publicaciones.	107
5.1	Conclusiones.	107
5.2	Recomendaciones.	108
5.3	Publicaciones.	108
Anexos.		109
Bibliografía.		171

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Ejemplos representativos de sintones supramoleculares.	3
Figura 1-2: El molcajete (izquierda), un utensilio tradicional para triturar y macerar especias, y el metate (derecha), que tradicionalmente fue usado para moler maíz y hacer tortillas.	4
Figura 1-3: Síntesis en estado sólido de complejos de transferencia de carga.	5
Figura 1-4: Funcionalización de una estructura tipo cavidad por medio LAG.	8
Figura 1-5: Estructura molecular de los aminaes HMTA 1 , TATD 2 y TATU 3	12
Figura 1-6: Reacción en disolución de 2 con fenoles <i>p</i> -sustituídos.	12
Figura 1-7: Mecanismo de reacción propuesto para la reacción entre el amina 2 y fenoles <i>p</i> -sustituídos.	13
Figura 1-8: Aductos formados a partir de hidroquinona con los aminaes 1 , 2 y 3	13
Figura 1-9: Obtención de BISBOAs a partir de 2 y fenoles.	14
Figura 1-10: Reacción de 2 en condiciones “solvent free”.	14
Figura 1-11: Reacción de 2 con 2-naftol en condiciones “solvent free”.	15
Figura 4-1: Estructura molecular de 2 y 4a	42
Figura 4-2: Reacción entre 2 y 4a	43
Figura 4-3: Espectro FT-IR de 2 (trazo negro), 4a (trazo rojo y discontinuo), mezcla sólida después de “grinding” (trazo verde) y de 8a (trazo azul).	44
Figura 4-4: Espectro FT-IR de 3 (trazo de color negro), 4m (trazo de color rojo), mezcla sólida antes de “grinding” (trazo de color verde), mezcla sólida después de “grinding” (trazo de color azul) y del aducto cristalino 11m (trazo de color amarillo).	45
Figura 4-5: Región del espectro IR de estiramiento C-O de 4a (trazo negro) y de 8a (trazo rojo).	46
Figura 4-6: Reacción entre TATD 2 y fenoles 4a-l	47
Figura 4-7: Espectros de RMN ¹ H de 2 y 8a	49
Figura 4-8: Espectros de RMN ¹ H de 8a , 8c , 8h y 8i	50
Figura 4-9: Espectro FT-IR de la reacción entre 2 y 4t	52
Figura 4-10: Reacción para la obtención de BISBIAs.	53
Figura 4-11: Reacción de 2 con los fenoles 4c y 4n en disolución.	55
Figura 4-12: Productos de la reacción de 2 con 4j en disolución.	55
Figura 4-13: Estructura y asignación de los desplazamientos RMN ¹ H y ¹³ C de 5j	56
Figura 4-14: Productos de la reacción entre 2 y 4i en disolución.	57

Figura 4-15:	Celda unitaria del cristal 8h	59
Figura 4-16:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 8h (50% de probabilidad de los elipsoides).	60
Figura 4-17:	Empaquetamiento cristalino del aducto 9d . a) Interacciones C-H... π intermoleculares entre 2 y 4h paralelo al plano <i>b</i> y <i>c</i> , b) Contactos cortos N...Cl a lo largo del eje <i>c</i>	60
Figura 4-18:	Diferencia de la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógenos entre los aductos (8h y 8i) y 2	62
Figura 4-19:	Diferencia de las distancias de enlace entre los aductos (8h y 8i) y 2	62
Figura 4-20:	Empaquetamiento del cristal en el aducto 8i	63
Figura 4-21:	Esquema del efecto anomérico entre los enlaces C-N-C.	63
Figura 4-22:	a) Enlaces de hidrógeno intermoleculares en el cristal de 9d	64
Figura 4-23:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano-2- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol 9d (50% de probabilidad de los elipsoides).	65
Figura 4-24:	Unidades asimétricas de las estructuras cristalinas de a) 4d y b) 9d	66
Figura 4-25:	a) Interacciones C-H...O intramoleculares en el cristal de 9d , b) Interacciones C-H...O intramoleculares en la estructura cristalina de 4d	67
Figura 4-26:	Interacciones C-H... π intermoleculares a lo largo del eje <i>a</i> en el cristal de 9d	67
Figura 4-27:	Celda unitaria del aducto 9f	68
Figura 4-28:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano-4-bromofenol 9f (50% de probabilidad de los elipsoides).	69
Figura 4-29:	Efecto de resonancia de los sustituyentes halogenados en anillos aromáticos.	70
Figura 4-30:	Diferencia de las distancias de enlace entre 2 y 9d , 9f , 9g , 9k y 9l (medidos en Å).....	72
Figura 4-31:	Diferencia de la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno entre 2 y 9d , 9f , 9g , 9k y 9l	73
Figura 4-32:	a) Empaquetamiento del cristal del aducto 9f en el cual se observa el crecimiento del cristal a lo largo del eje <i>c</i> de la celda cristalina. b) Interacciones Br...N y C...Br en el cristal del aducto 9f	74
Figura 4-33:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano-4-yodofenol 9f (50% de probabilidad de los elipsoides).....	75
Figura 4-34:	Empaquetamiento en el cristal del aducto 9g en el cual se observa el crecimiento del cristal a lo largo del plano <i>bc</i> de la celda cristalina.	76
Figura 4-35:	Interacciones I...N y I...C en el cristal del aducto 9g	77
Figura 4-36:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol 9k (50% de probabilidad de los elipsoides).....	77
Figura 4-37:	Empaquetamiento del cristal del aducto 9k	78
Figura 4-38:	Interacciones tipo enlace de hidrógeno no-convencional en el cristal 9k	79
Figura 4-39:	Reacción para la obtención de 13	79
Figura 4-40:	Reacción entre TATU 3 y fenoles 4c , 4d , 4h , 4j y 4k-n	80
Figura 4-41:	Reacción de TATU 3 con 3-metoxifenol 4j	81

Figura 4-42:	Celda unitaria del aducto 11m	83
Figura 4-43:	a) Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 ^{3,8}]undecano-4- <i>tert</i> -butilfenol 11m (50% de probabilidad de los elipsoides). b) Unidad asimétrica de 11m	84
Figura 4-44:	Estructura optimizada de 3	86
Figura 4-45:	Diferencia de a) la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno, y b) de las distancias de enlace entre el TATU 3 y el adamanzano en los aductos 11m1 y 11m2	88
Figura 4-46:	Empaquetamiento del cristal 11m	88
Figura 4-47:	Unidad asimétrica de la estructura cristalina de 4- <i>tert</i> -butilfenol 4m	89
Figura 4-48:	Etapas para la formación del aducto 11m	90
Figura 4-49:	Distancias O...H-O en las estructuras cristalinas de a) 2- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol 4d , b) 4-yodofenol 4g , c) 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h , d) hidroquinona 4i , e) 3-nitrofenol 4k , f) 4-nitrofenol 4l , g) 4-clorofenol 4n	91
Figura 4-50:	Celda unitaria del aducto 11n	93
Figura 4-51:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 ^{3,8}]undecano-4-clorofenol 11n (50% de probabilidad de los elipsoides).....	94
Figura 4-52:	Celda unitaria del aducto 11h	95
Figura 4-53:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 ^{3,8}]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 8h (50% de probabilidad de los elipsoides).....	96
Figura 4-54:	Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 ^{3,8}]undecano-3-nitrofenol 11k (50% de probabilidad de los elipsoides).....	97
Figura 4-55:	Plano de simetría que biseca la red cristalina de 11k	98
Figura 4-56:	Empaquetamiento del cristal del aducto 11k	98
Figura 4-57:	Estructura supramolecular del cristal 11k	99
Figura 4-58:	Productos de la reacción de TATU 3 con 2-naftol 12	100
Figura 4-59:	Diagrama ORTEP del aducto 1-[(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -nafto[1,2-e][1,3]oxazin-2-il)metil]naftalen-2-ol 15 (50% de probabilidad de los elipsoides).....	101
Figura 4-60:	Enlace de hidrógeno intramolecular en a) 1-(piperidin-1-ilmetil)-2-naftol, b) 1-morfolinometil-2-naftol.....	102
Figura 4-61:	Dímero formado en el cristal del compuesto 15	103
Figura 4-62:	Columna a lo largo del eje <i>a</i> , mostrando las interacciones de apilamiento π - π	103
Figura 4-63:	Empaquetamiento del cristal 15	103
Figura 4-64:	Secuencias de pasos planteados para la formación de los compuestos 14 y 15	105

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Reacciones entre 2 y 4a con variaciones en la relación molar.....	43
Tabla 4-2: Reacciones entre 2 y 4a con variaciones en el tiempo de “grinding”.....	43
Tabla 4-3: Anchura de bandas de asociación N···H-O.	48
Tabla 4-4: <i>pKa</i> de los fenoles 4a , 4c , 4h y 4i , y los desplazamientos químicos de los aductos (8a , 8c , 8h y 8i).	51
Tabla 4-5: <i>pKa</i> de los fenoles 4b , 4d , 4f , 4g , 4k y 4l , y los desplazamientos químicos de los aductos (9b , 9d , 9f , 9g , 9k y 9l).	51
Tabla 4-6: Rendimientos de la reacción entre 2 y fenoles 4a , 4c , 4e y 4j	54
Tabla 4-7: Asignación de las señales basados en los resultados de los experimentos de RMN unidimensionales (RMN ¹ H y RMN ¹³ C) y bidimensionales (HMQC y HMBC). ...	57
Tabla 4-8: Parámetros de la celda cristalina del aducto 8h	59
Tabla 4-9: Parámetros de la celda cristalina del aducto 9d	64
Tabla 4-10: a) Longitudes de enlace N-C en 9d y b) ángulos de enlace C-N-C en 9d . ..	66
Tabla 4-11: <i>pKa</i> de los fenoles 4d , 4f , 4g , 4h , 4i , 4k y 4l y distancias O···N, ángulos O-H···N y longitud C-O de los aductos 8h , 8i , 9d , 9f , 9g , 9k y 9l	69
Tabla 4-12: Distancia C-O y C-C de 4a y de los aductos 8h , 8i , 9d , 9f , 9g , 9k y 9l . (La numeración corresponde a la posición de los átomos de la estructura del 4-bromofenol en 9f , figura 4-17)	71
Tabla 4-13: Anchura de bandas de asociación N···H-O.	82
Tabla 4-14: Desplazamientos químicos de los aductos 11c , 11d , 11h , 11k-n	82
Tabla 4-15: Parámetros de la celda cristalina del aducto 11m	83
Tabla 4-16: <i>pKa</i> de 4 , distancias O···N y ángulos O-H···N de los aductos entre 3 y fenoles 4 analizados por difracción de rayo-X de monocristal.	85
Tabla 4-17: Características de los enlaces de hidrógeno en 11m	85
Tabla 4-18: Distancias de enlaces en la estructura optimizada de 3	86
Tabla 4-19: Ángulos de enlace en la estructura optimizada de 3	87

Tabla 4-20:	Distancias O...H-O en las estructuras cristalinas de fenoles 4d , 4g , 4h , 4i , 4k , 4l , 4m , 4n	92
Tabla 4-21:	Parámetros de la celda cristalina del aducto 11n	93
Tabla 4-22:	Parámetros de la celda cristalina del aducto 11h	95

1.Introducción

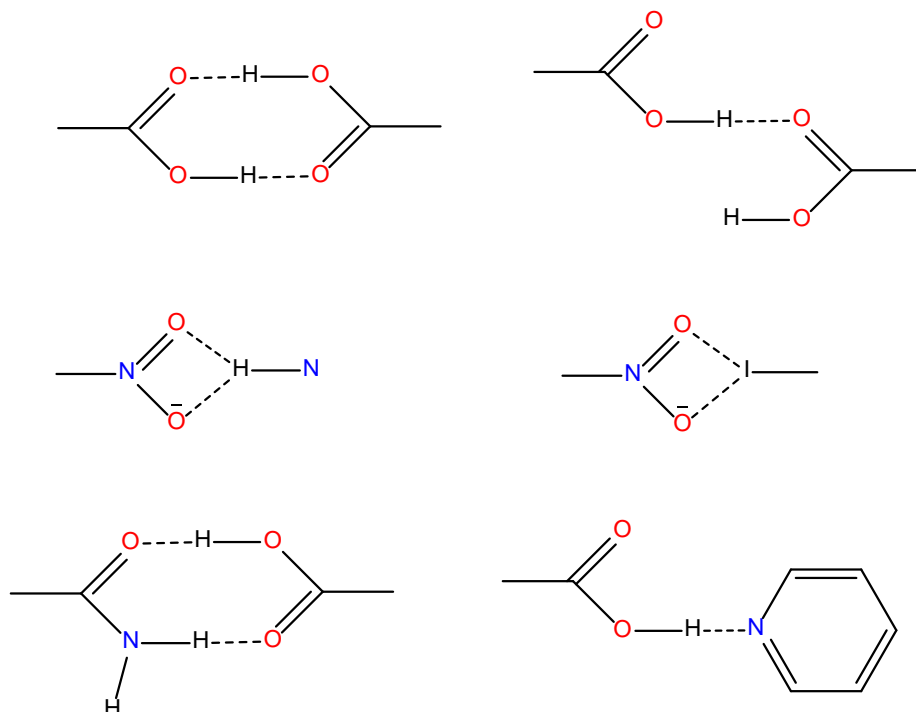
La IUPAC define a una reacción mecanoquímica como una “reacción química que es inducida por absorción directa de energía mecánica”. El término anglosajón “grinding” es el término de uso general para describir la acción mecánica sobre materiales de superficie sólida, que normalmente causa la ruptura del material y reduce su tamaño de partícula. Su uso puede referirse a métodos manuales (mortero y su mano) o métodos no-manuales tal como el uso de molinos de bolas ¹. Se presentan ocasiones en que la adición de una pequeña cantidad de disolvente a una mezcla sólida que es sometida a “grinding” puede acelerar la reacción, esta variante del método se conoce como “solvent-drop grinding” o “liquid assisted grinding” (SDG y LAG; por sus siglas en inglés) o simplemente “kneading” ². Lo anterior indica que una reacción llevada a cabo mecanoquímicamente, no implica que sea estrictamente una reacción “solvent free”, incluso la reacción puede transcurrir con la presencia de líquido que no se ha agregado intencionalmente, como es el caso cuando el material de partida contiene una sal hidratada o moléculas solvatadas, o la mezcla sólida absorbe humedad de la atmósfera, o la fase líquida es generada en una reacción de condensación.

En este mismo contexto, una reacción química puede ser descrita como una reacción “solvent free” (en la práctica y en un sentido mecanístico), pero la purificación puede requerir el uso de disolventes, por lo tanto una reacción “solvent free” no implica que necesariamente todo el proceso se lleve a cabo sin el uso de disolventes.

De igual manera, y para efectos de esta tesis, es importante aclarar otros términos de procesos involucrados en reacciones llevadas a cabo mecanoquímicamente. Cuando las reacciones involucran sustancias en estado sólido, es importante distinguir entre síntesis en fase sólida, en las cuales unas determinadas moléculas están en una fase líquida y reaccionan con un sustrato sólido, v.g. la síntesis de péptidos sobre un polímero como fase sólida; síntesis “solvent free”, donde los reactantes reaccionan en ausencia de un disolvente, y síntesis en estado sólido o reacción sólido-sólido, en el cual dos sólidos reaccionan entre sí formando un tercer sólido sin la intervención de una fase líquida o gaseosa ³.

Numerosas reacciones entre sólidos llevadas a cabo por “grinding” conducen a la obtención de complejos de transferencia de carga a partir de dos componentes que cristalizan juntos para formar un complejo molecular con una relación estequiométrica de números enteros. La Unión Internacional de Cristalografía (IUCr, por su sigla en inglés) establece que “un sólido que consiste en un material cristalino con una única fase formado por dos o más compuestos moleculares y/o iónicos diferentes generalmente en una relación estequiométrica” es definido como un *co-cristal* ⁴. Sin embargo, Desiraju ⁵ no está de acuerdo con el uso de este término, que fue ganando aceptación, quizás a partir del trabajo publicado por Etter y Panunto, los cuales usaron el término para referirse a la habilidad de 1,3-bis(*m*-nitrofenil)urea para formar complejos moleculares ⁶. Desiraju establece que se podría entender por el término co-cristal lo que se obtiene a partir del experimento de co-cristalización, pero que hay un término perfecto para describir un cristal multi-componente, el cual presenta interacciones no-covalentes entre las distintas moléculas como enlaces de hidrógeno, empaquetamiento $\pi\cdots\pi$, interacciones de van der Waals, etc., este es *complejo molecular*. Otros autores, usan el término de *complejo supramolecular* para referirse al resultado de una co-cristalización ⁷, y además, usan el término *sintón supramolecular* para referirse a la unidad estructural dentro de una supramolécula ⁸ (figura 1-1).

Figura 1-1: Ejemplos representativos de sintones supramoleculares.



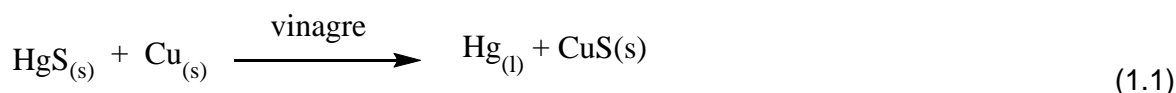
1.1 Una perspectiva histórica

Desde el comienzo de la humanidad, el tratamiento y procesado mecánico de semillas y granos emerge como una de las primeras técnicas de ingeniería para la preparación de alimentos ⁹. Más tarde y de la misma manera, materia prima como minerales permitieron la producción de pinturas y medicina a base de polvos. El hallazgo de morteros en muchos sitios arqueológicos alrededor del mundo, de diferentes formas, tamaño y decoración, son la evidencia del desarrollo temprano de herramientas destinadas para ser usadas aplicando fuerza mecánica con las manos. Con esta herramienta simple, una bola de piedra fue el dispositivo como sustituto de lo que más tarde se convertiría en un “pistilo” o mano de un mortero. Culturas Mesoamericanas pre-Hispánicas, tales como Aztecas y Mayas, usaron extensivamente estos instrumentos para triturar y macerar especias para preparar salsas y guacamole, y dentro de una variedad de estilos se encuentran el llamado *molcajete* que hoy día es un utensilio muy usado en la cocina de la gastronomía mexicana. Otro ejemplo es el *metate* que es usado tradicionalmente para triturar maíz y preparar comida. El molcajete y el metate pueden ser observados en la figura 1-2.

Figura 1-2: El molcajete (izquierda), un utensilio tradicional para triturar y macerar especias, y el metate (derecha), que tradicionalmente fue usado para moler maíz y hacer tortillas.



La evidencia de la primera transformación química a partir de la aplicación de fuerza mecánica (grinding) que está registrada, fue escrita por el filósofo griego Teofrasto de Ereso (371 - 286 a.c.) en el libro “De Lapidibus” o “On Stones” ¹⁰, allí describe la reducción del mineral cinabrio a mercurio líquido, en presencia de vinagre, realizada en un mortero y mano de cobre:



Más de 2000 años más tarde, los científicos redescubrieron el efecto de agregar un líquido sobre una reacción promovida mecanoquímicamente, en lo que hoy se conoce como “kneading” ¹¹.

En los años 1820s, Michael Faraday demostró que el cloruro de plata podía ser reducido a plata metálica al reaccionar con zinc aplicando fuerza mecánica (“grinding”) usando un mortero y su mano. De esta manera, obtuvo mejores resultados al compararlo con otros métodos realizados, incluyendo reducción de cloruro de plata con hidrógeno gaseoso, el cual es uno de los agentes reductores más eficientes para este tipo de reacciones ¹². Pero a finales del siglo XIX, Carey Lea fue el primer científico en hacer una investigación de manera sistematizada en reacciones de descomposición de cloruro de plata y cloruro de mercurio en condiciones “solvent free” por calentamiento o por aplicación de fuerza mecánica, en la cual señala que se obtienen diferentes resultados tratándose de un mismo

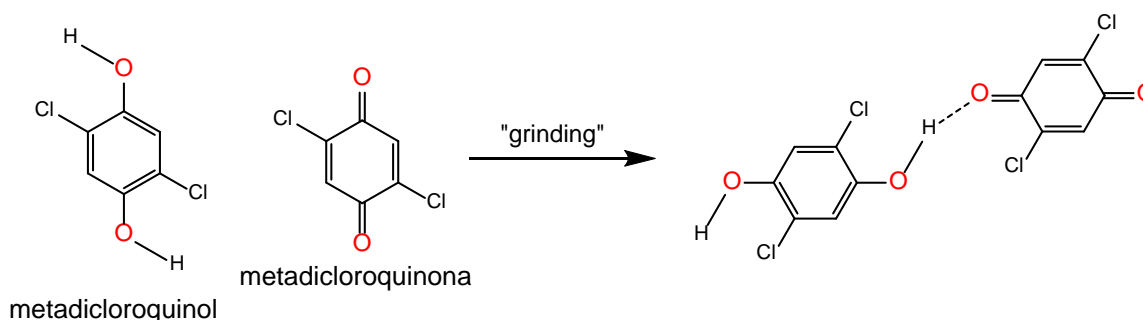
sistema ¹³, mientras por calentamiento se funde (AgCl) o sublima (HgCl) la sustancia sólida, por “grinding” ocurre ruptura de los enlaces metal-halógeno.

Fue Wilhelm Ostwald, quien en 1891 propuso el término *mecanoquímica* como una rama de la físico-química, y es así como la mecanoquímica entra a hacer parte del grupo de métodos de activación de reacciones químicas como lo son la termoquímica, electroquímica, fotoquímica, sonoquímica, química de alta presión y microondas ¹⁴.

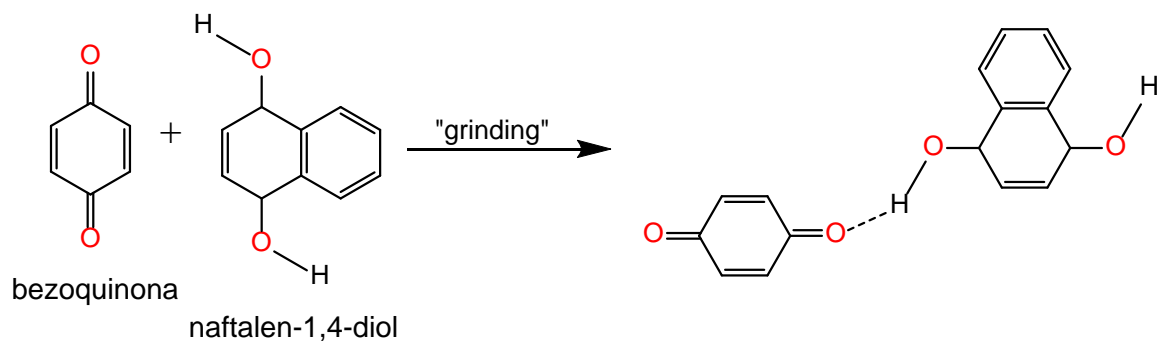
El primer documento que evidencia el uso de la mecanoquímica en síntesis orgánica, data del año 1893, allí Ling y Baker ¹⁵ obtuvieron el co-cristal tetracloroquinhidrona a partir de una mezcla equimolar entre *meta*-dicloroquinol y *meta*-dicloroquinona llevada a cabo con el uso de un mortero (figura 1-3a). Pero tomó alrededor de 100 años para que los químicos retomaran reacciones orgánicas promovidas mecanoquímicamente. El trabajo publicado por Paul ¹⁶ a comienzo de la década de los 80s trata sobre la síntesis en estado sólido de complejos de transferencia de carga por medio de “grinding” en un mortero y su mano, a partir de benzoquinona y varias hidroquinonas como naftalen-1,4-diol y 2-metilhidroquinona (figura 1-3b y c).

Figura 1-3: Síntesis en estado sólido de complejos de transferencia de carga.

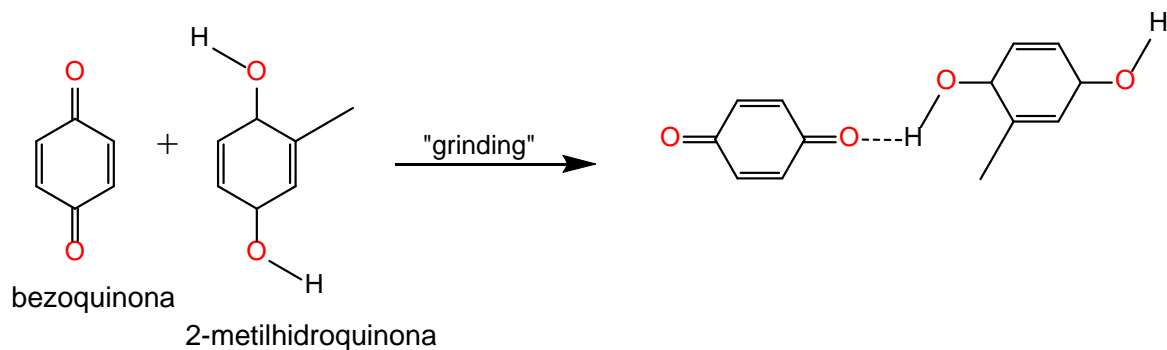
a)



b)



c)

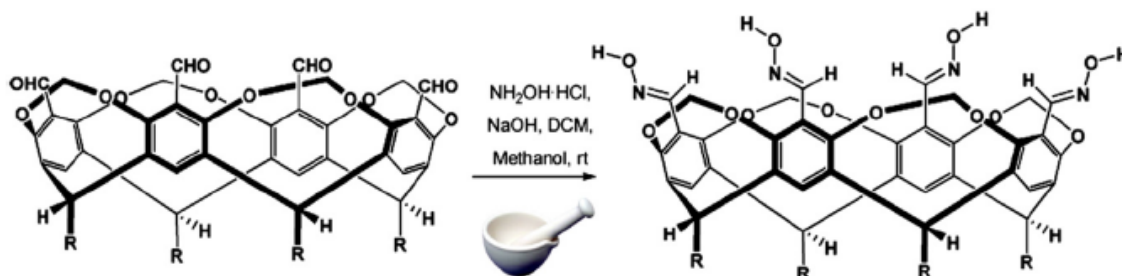


Toda y colaboradores¹⁷ obtuvieron varios co-cristales de diferentes compuestos usando un molino de bolas vibratorio, los cuales por otros métodos no forman interacciones de transferencia de carga. A finales de los años 80s, Etter y colaboradores con el objetivo de estudiar las preferencias y viabilidad en la formación de los enlaces de hidrógeno para obtener co-cristales, usó los métodos sintéticos de evaporación del disolvente de una disolución preparada con metanol, y por "grinding" en estado sólido¹⁸. Los resultados del estudio de Etter muestran que la síntesis por mecanoquímica es una alternativa simple y rápida para la obtención de co-cristales. Años más tarde, en 1993 y 1995, los trabajos publicados por Etter y Caira, respectivamente, marcarían el comienzo de una aplicación extensiva de la mecanoquímica para la síntesis de co-cristales por "grinding" manual (mortero y mano) y no-manual (molinos de bolas), con compuestos farmacéuticamente activos (API, por su sigla en inglés) y abren la puerta para una nueva oportunidad para la química del estado sólido en la ciencia farmacéutica.^{19,20}

A pesar del éxito en la obtención de varios co-cristales en condiciones “solvent free” usando mecanoquímica, incluso casos en los cuales no fue posible la obtención por métodos convencionales basados en disolución, hay casos en los que haciendo “grinding” no se obtuvo el co-cristal esperado. Sin embargo, en el 2002 con el trabajo de Jones y colaboradores ²¹ investigando sobre el potencial del “grinding” en molinos de bolas, surge una variante innovadora para obtener co-cristales, que consiste en agregar pequeñas cantidades de disolvente (normalmente uno o dos gotas) a la mezcla sólida.

En los siguientes años, el interés en el “grinding” como un método confiable para preparar co-cristales continuó en aumento resultando en la acumulación de observaciones experimentales sobre el efecto del disolvente en LAG. Los resultados muestran que por medio de LAG se favorece los rendimientos de la reacción, al igual que se tiene un mejor control sobre la obtención de polimorfos ²² y sobre la composición estequiométrica del co-cristal ²³.

De igual manera, el uso de “grinding” y LAG, se convirtieron para los químicos sintéticos, en una poderosa alternativa para acceder a moléculas orgánicas. Muchas reacciones en estado sólido fueron llevadas a cabo mecanoquímicamente en condiciones “solvent free”. ²⁴ En el año 2011, Aakeröy y colaboradores demostraron la eficiencia en la funcionalización de moléculas tipo cavidad usando LAG.²⁵ En su trabajo, el último paso fue la transformación de grupos aldehídos a oximas en una reacción de condensación con exceso de una mezcla entre cloruro de hidroxilamonio e hidróxido de sodio con el uso de mortero y mano. Luego, la reacción se llevó a cabo con la adición de una pequeña cantidad de una mezcla entre etanol y diclorometano, obteniéndose ventajas como un tiempo de reacción más corto, un rendimiento más alto, una reacción más limpia, y frente a la reacción en disolución, una reducción significativa en la cantidad de disolvente (figura 1-4).

Figura 1-4: Funcionalización de una estructura tipo cavidad por medio LAG.

Además de LAG, fueron descubiertos dos variantes más que influyen en la reactividad de las reacciones en estado sólido por “grinding”. Estos son llamados “grinding” asistido por líquido e ión y “grinding” asistido por polímeros (ILAG y POLAG, por sus siglas en inglés). ILAG ha tenido una extensiva investigación en su aplicación para la síntesis de MOFs (Metal-Organic Frameworks) (estructuras metal-orgánicas). En el año 2010, Friscic y colaboradores ²⁶ demostraron que la adición de pequeñas cantidades catalíticas de una sal inorgánica tenía un profundo efecto sobre la velocidad de la reacción en la síntesis de MOFs, como también un control sobre la formación de polimorfos.

La más reciente contribución para aumentar la reactividad de reacciones mecanoquímicamente inducidas fue publicada por Jones y colaboradores en el 2015 ²⁷. A pesar de que la aplicación de la mecanoquímica ha demostrado ventajas en la obtención de co-cristales sobre otros métodos, ha mostrado su inhabilidad en algunos casos, como también la desventaja de LAG por la formación no deseada de solvatos. Esto motivó a los autores a explorar la posibilidad de incrementar la velocidad de co-cristalización usando macromoléculas poliméricas como catalizadores (POLAG). Polietilen glicol (PEG) fue el polímero usado con variaciones en su peso molecular, los resultados muestran que hay una cantidad óptima para alcanzar la mejor eficiencia. Aunque todas las muestras contenían residuos de los reactantes, con un 10% en peso de PEG condujo a una reducción significativa de estos en la mezcla. Los efectos cinéticos fueron favorables y en algunos casos fue posible el control en la obtención de polimorfos.

1.2 Aspectos mecanísticos de la mecanoquímica

Como se describió en la sección 1.1, la efectividad de la mecanoquímica ha sido alcanzada por medio de la reducción de los tiempos de reacción y del uso de disolventes, uso de suaves condiciones de reacción y es considerado un método potencial para la obtención de co-cristales. Sin embargo, a pesar de todo el progreso e interés en mecanoquímica, los mecanismos bajo los cuales proceden las reacciones son relativamente desconocidos. Han surgido múltiples teorías para sólidos inorgánicos, como lo son la teoría de “hot spot” (puntos calientes) y el modelo magma-plasma ¹.

La fricción entre dos superficies sólidas, fue la inspiración detrás de la teoría “hot spot”. Esta fricción puede causar deformaciones irreversibles, los cuales están asociados a puntos que alcanzan altas temperaturas por corto tiempo. En un área de $1\mu\text{m}^2$ se puede alcanzar temperaturas por encima de 1000°C por tiempos entre 0,1-1 ms ¹⁰. Esta teoría fue probada experimentalmente a través de la ruptura de cristales inorgánicos. El análisis mostró temperaturas por encima de 5000°C con intervalos de tiempo muy cortos e insuficientes para incrementar la temperatura global de la muestra, el cual es un requisito para muchas de la reacciones que se llevan a cabo en disolución ¹⁰.

El modelo magma-plasma, también está basado en temperaturas locales altas, por encima de 10000°C , de igual manera, estas temperaturas se encuentran en el punto de contacto entre dos superficies sólidas. Sin embargo, a diferencia de la teoría “hot spot”, este modelo plantea un estado plasmático en lugar de la ruptura del cristal. Este estado plasmático existe solo por 0,1 μs por cada impacto, el cual también tiene un tiempo de vida muy corto pero que genera un gran efecto sobre la temperatura global. Este modelo establece que la reacción podría tomar lugar en el plasma y en la superficie excitada del material ¹⁰.

En el área de la síntesis orgánica y metal-orgánica, también es poco el conocimiento acerca de cómo es el mecanismo por el cual las reacciones ocurren. La teoría “hot spot” y el modelo “magma-plasma” no son los apropiados para aplicarlos en este campo ya que las altas temperaturas descompondrían a los reactantes.

Algunos mecanismos han sido sugeridos para la formación de co-cristales que se concentra sobre las propiedades globales del sistema. Estos mecanismos son, difusión molecular, formación eutéctico y “grinding” mediado por una fase amorfa.^{2,28} La difusión molecular es probable que ocurra cuando dos sólidos con alta presión de vapor son

tritutados juntos ². En este proceso la energía de activación es alcanzada gracias a que el “grinding” abre nuevas superficies favoreciendo la mezcla de reactantes. En el 2004 Kuroda y colaboradores demostraron que la difusión molecular es el mecanismo por el cual se da la co-cristalización en estado sólido, a partir de la mezcla de benzoquinona y bis-naftol en condiciones “solvent free”²⁸. Los co-cristales fueron obtenidos usando dos técnicas. Primero, los co-cristales fueron obtenidos en un molino de bolas a 300 rpm después de 20 minutos, y segundo, capas de la muestra en polvo fueron puestas una sobre otra. En este experimento, la difusión molecular poder ser visto más claramente, ya que una nueva capa del co-cristal se forma entre las dos capas de reactantes si la muestra se deja una noche. Si la muestra es agitada, aumentaría la velocidad de reacción ya que las superficies abiertas quedan expuestas a nuevas reacciones ²⁸.

Por otra lado, formación eutéctica ocurre cuando la mezcla de dos componentes, con una composición definida, forman una fase líquida que se convertirá en un sólido a una temperatura que será la más baja que la alcanzada por cualquier otra composición de los reactivos de partida ²⁹. La formación eutéctica en mecanoquímica fue demostrada por Chadwick y colaboradores quienes a partir de una mezcla de benzofenona y difenilamina en condiciones “solvente free” encontró la composición ideal para que la mezcla fundiera a temperatura ambiente. Chadwick notó que la temperatura del líquido estaba por debajo del punto de fusión de los reactantes y del esperado co-cristal, y el co-cristal se formaría si la fase líquida es agitada. Concluyendo que el “grinding” favorece la co-cristalización a través de una formación eutéctica si la fase líquida intermediaria es agitada.

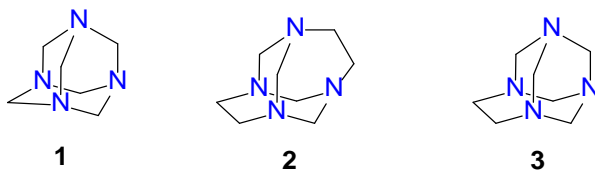
En el caso de “grinding” mediado por una fase líquida, el producto se forma con la ayuda de un líquido, el cual eventualmente hará parte de la estructura del producto. En el 2005 Trask y colaboradores demostraron este proceso en la formación de co-cristales a partir de cafeína y ácido acético tanto en condiciones “solvent free” como en disolución ³⁰. Cuando la reacción fue llevada a cabo disolviendo la cafeína en un exceso de ácido acético, se obtuvo un co-cristal 1:2, el cual fue obtenido por “grinding” en una mezcla 1:2 durante una hora. Los intentos por obtener en disolución un co-cristal 1:1 a partir de una mezcla con cantidades equimolares de cafeína y ácido acético no fueron exitosos. Sin embargo, a partir de las mismas cantidades, por “grinding” se obtuvo un nuevo co-cristal. El análisis por PXRD (Powder X-Ray Diffraction) mostró que la reacción fue incompleta y hubo un exceso de cafeína. Varios intentos por completar la reacción fueron infructuosos.

Este ejemplo mostró que la cantidad agregada del componente líquido tiene un efecto sobre la obtención del producto, y además que la mecanoquímica es un método potencial para la obtención de productos que no se pueden obtener por disolución.

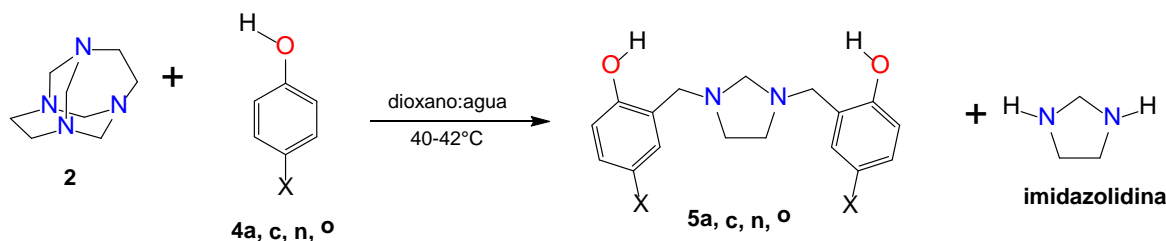
“Grindign” mediado por una fase amorfa se aplica en casos de sólidos no volátiles que están unidos por interacciones intermoleculares fuertes tal como enlaces de hidrógeno ². Los estudios de Jayasankar y colaboradores demostraron que se forma el co-cristal entre carbamazepina y sacarina después de la pérdida de las propiedades cristalinas de estos por efectos del “grinding”. Esto fue el resultado del análisis por patrones PXRD de las muestras antes y después de 30 minutos de “grinding”. También se encontró que el producto tenía una temperatura menor de lo esperado, lo que permite concluir que el material amorfo se formó después del “grinding”.

1.3 Reactividad química de aminaes frente a fenoles

La química de las bases de Mannich ha despertado mucho interés, particularmente en los últimos cincuenta años, tanto por las numerosas aplicaciones, como las estructuras poliméricas que se pueden obtener a partir de estos, como también por la versatilidad de su síntesis y en la variedad de posibles reacciones que pueden ofrecer.³¹ Una de las variantes metodológicas a la reacción de Mannich ha sido desarrollada con el uso de aminaes como reactivo de Mannich preformado que actúa como electrófilo en reacciones de aminometilación ³². El uso de estos reactivos aminometilantes, particularmente éstos derivados de aminaes comunes, es cada vez más frecuentes.³³ Rivera y colaboradores han obtenido bases tipo Mannich a partir de aminaes cíclicos tipo caja y fenoles de diferentes grado de sustitución. Entre los aminaes tipo caja más conocidos se encuentra 1,3,5,7-tetrazatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano HMTA o urotropina **1** y el 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano TATD **2**, el amina 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano **3**, el cual fue recientemente sintetizado por Rivera a partir de una reacción entre TATD **2** con fluoruro de amonio (figura 1-5).

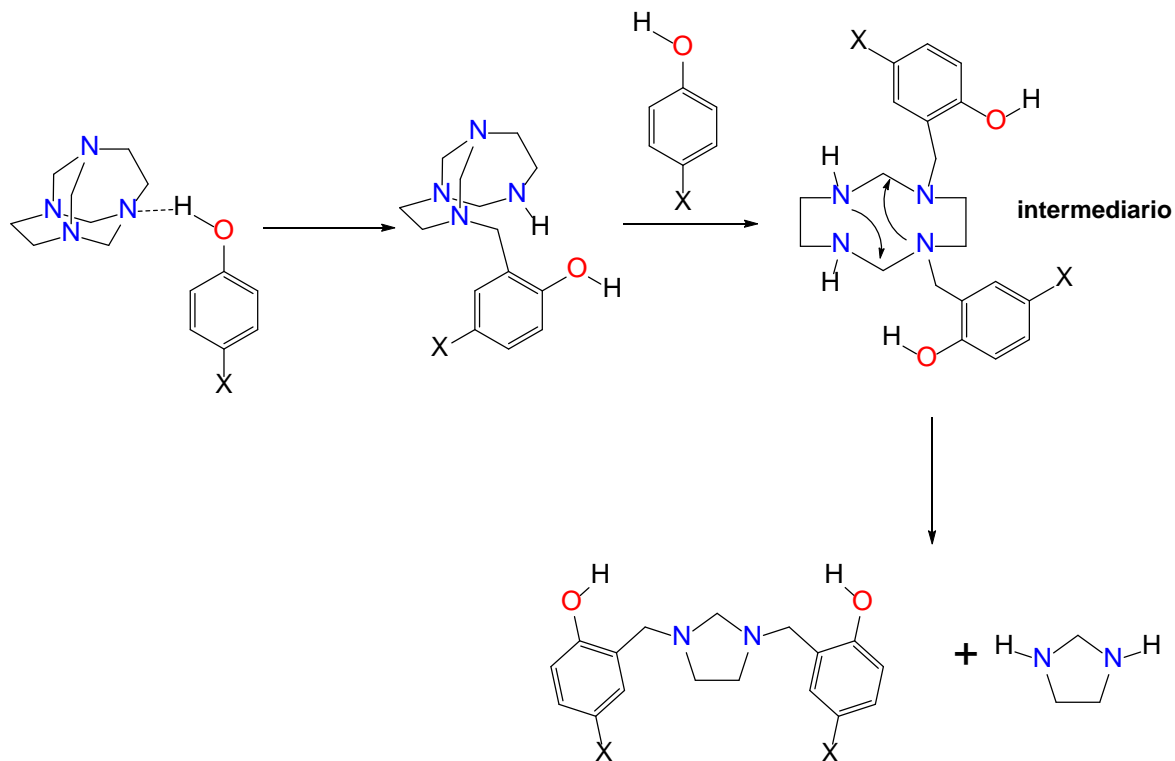
Figura 1-5: Estructura molecular de los aminales HMTA 1, TATD 2 y TATU 3.

El amina 2 reacciona con fenoles *p*-sustituídos (fenol 4a, *p*-cresol 4c, 4-clorofenol 4n y metilparabeno 4o) en disolución para obtener *orto*-regioselectivamente las correspondientes bases tipo Mannich 1,3-*bis*(5'-sustituído-2'-hidroxibencil)imidazolidinas BISBIAs 5 con rendimientos que varían entre el 20 y 30%³⁴ (figura 1-6).

Figura 1-6: Reacción en disolución de 2 con fenoles *p*-sustituídos.

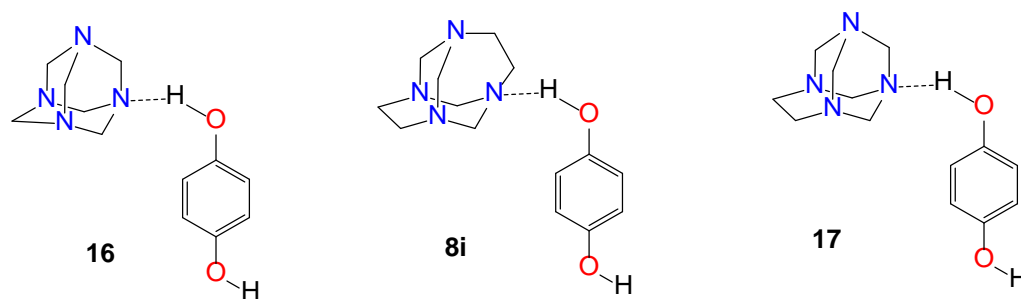
El mecanismo propuesto por Rivera para esta reacción³⁵ establece que inicialmente se forma un enlace de hidrógeno entre el hidroxilo fenólico y uno de los átomos de nitrógeno del amina. El enlace de hidrógeno formado causa la polarización del grupo metilénico adyacente al nitrógeno aceptor, aumentando su electrofilia, para luego sufrir dos ataques sucesivos de dos moléculas del fenol en reacciones de sustitución electrofílica aromática, la cual genera un intermediario que finalmente sufre una condensación intramolecular para obtener la correspondiente BISBIA 5 (figura 1-7).

Figura 1-7: Mecanismo de reacción propuesto para la reacción entre el amina **2** y fenoles *p*-sustituídos.



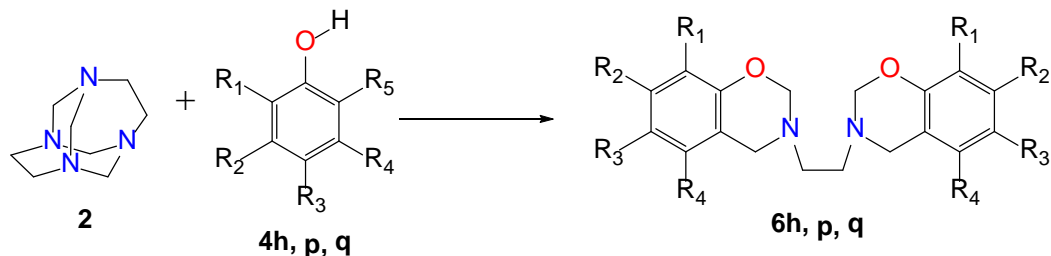
En cuanto a la formación del enlace de hidrógeno como primer paso del anterior mecanismo, se han encontrado evidencias como el resultado del análisis de difracción de rayos-X de monocristal de los aductos urotropina:hidroquinona **16**³⁶, TATD:hidroquinona **8i**³⁷ y TATU:hidroquinona **17** obtenidos en disolución (figura 1-8).

Figura 1-8: Aductos formados a partir de hidroquinona con los aminaes **1**, **2** y **3**.



Cuando la reacción de TATD **2** se lleva a cabo con fenoles que tienen las posiciones 2 y 4 sustituidas, se obtiene 3,3'-etilen-*bis*(3,4-dihidro-2*H*-1,3-benzoxazinas) BISBOAs **6** (figura 1-7), las cuales también se preparan a partir de la reacción de BISBIAs **5** con cloroformo.³⁸

Figura 1-9: Obtención de BISBOAs a partir de **2** y fenoles.



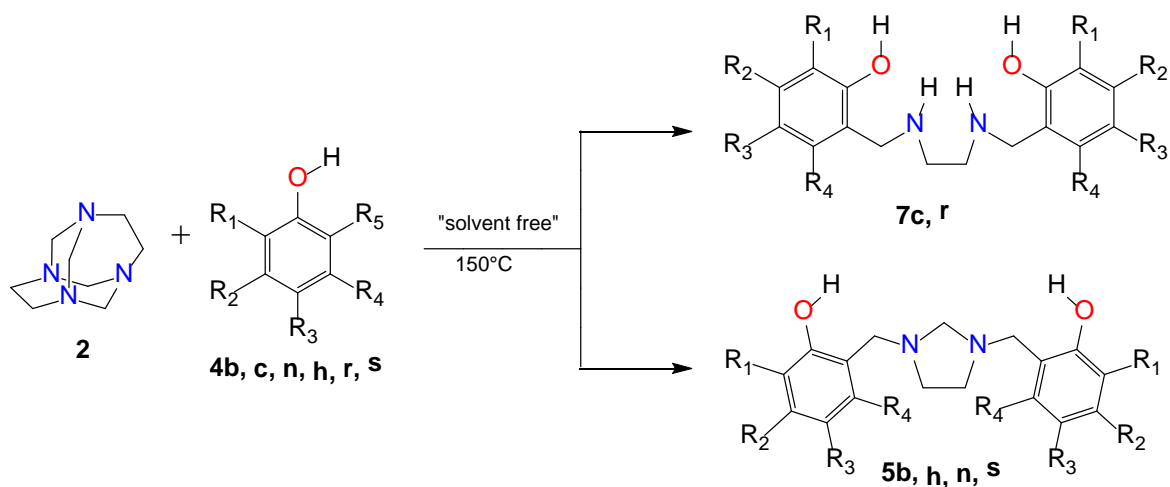
4h, $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = R_4 = CH_3$, $R_3 = Cl$

4p, $R_1 = R_3 = R_5 = H$, $R_2 = R_4 = CH_3$

4q, $R_2 = R_5 = H$, $R_1 = R_3 = R_4 = Cl$

Por otra parte, cuando la reacción entre TATD **2** con fenoles se lleva a cabo en condiciones “solvent free” y bajo calentamiento convencional a 150 °C, transcurre de manera diferente. La activación del anillo aromático del fenol es crítico para controlar el curso de la reacción.³⁹ Anillos activados forman tetrahidrosalenos **7**, y anillos débilmente activados forman BISBIAs **5** (figura 1-10).

Figura 1-10: Reacción de **2** en condiciones “solvent free”.



4b, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, $R_1 = CH_3$

4c, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$, $R_3 = CH_3$

4n, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$, $R_3 = Cl$

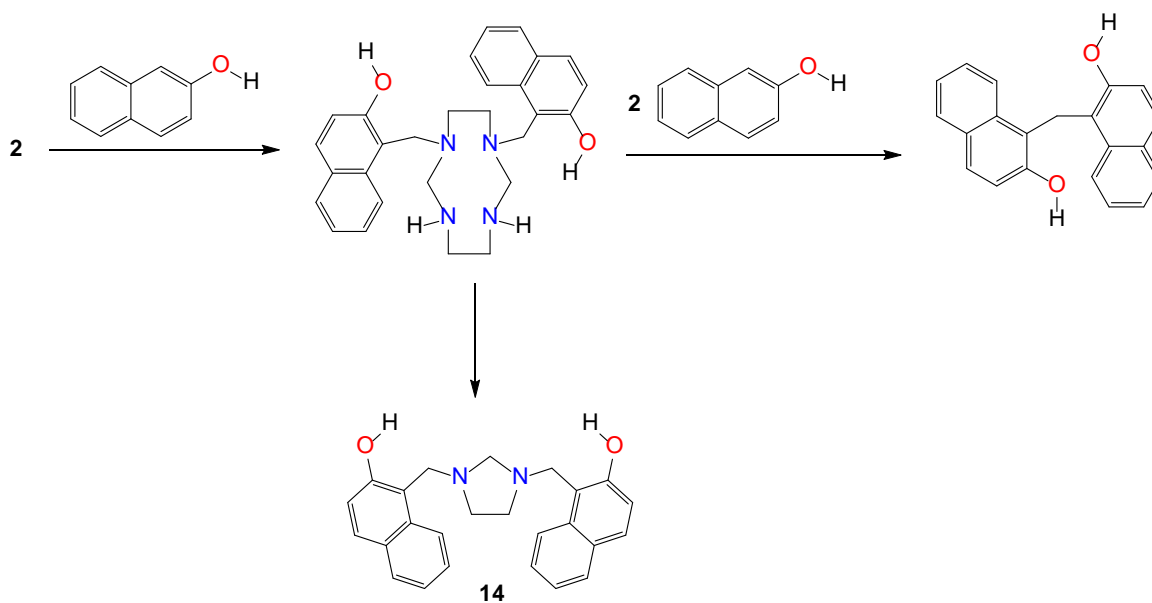
4h, $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = R_4 = CH_3$, $R_3 = Cl$

4r, $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, $R_2 = CH_3$

4s, $R_1 = R_4 = R_5 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = Cl$

Pero bajo estas mismas condiciones y con β -naftol como nucleófilo, ocurre una reacción tipo Mannich seguido de una reacción tipo retro-Mannich para formar 1,1'-metilen-*bis*(2-naftol) **18** y no la esperada imidazolidina **14** que se obtiene cuando se hace reaccionar TATD **2** con β -naftol **12** bajo condiciones libre de disolvente e irradiación de microondas ⁴⁰ (figura 1-11).

Figura 1-11: Reacción de **2** con 2-naftol en condiciones “solvent free”.



En cuanto a la reactividad química de **3** frente a fenoles en disolución, se sabe que su semejanza estructural con la urotropina es mucho más determinante en su reactividad química que su similitud estructural con TATD **2**,⁴¹ es decir que estas reacciones no conducen a la obtención de productos de aminometilación.

2. Técnicas generales utilizadas

2.1 Espectros de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , RMN ^1H y de ^{13}C , RMN ^{13}C , se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance 400, usando una sonda BBO (Broad Band Observe Probe) que opera RMN ^1H a 400,130 MHz, y RMN ^{13}C a 100,634 MHz, provista de generación de gradientes de campo y unidad de control de temperatura. Las muestras se disolvieron, según su solubilidad, en CDCl_3 , 99,8 %, con 0,03 % de TMS, y DMSO adquirido de la casa Merck.

2.2 Espectros de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un dispositivo Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10 en un rango entre 4.000-600 cm^{-1} . Las muestras fueron analizadas al 1% en micropastillas de KBr.

2.3 Difracción de rayos-X

Los análisis de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron en un difractómetro Xcalibur, Atlas, Gemini ultra, utilizando la radiación $\text{K}\alpha$ del Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) y la radiación $\text{K}\alpha$ del Cu ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$). Los siguientes programas se usaron para: colección de datos: *CrysAlis CCD 48a*, *CrysAlis PRO48b*, *CrysAlis PRO48c*; refinamiento de celda: *CrysAlis RED48a*, *CrysAlis PRO48b*, *CrysAlis*

PRO48c; reducción de datos: *CrysAlis RED*48a, *CrysAlis PRO*48b, *CrysAlis PRO*48c; solución de la estructura: *SUPERFLIP*48, *SHELXS97*48e, *SIR2002*48f; refinamiento de la estructura: *Jana2006*48f, *SHELXL97*48e; el software usado para preparar el material de publicación: *Jana2006*48f. *publCIF*48h. El programa usado para los gráficos moleculares fue: *Mercury CSD 2.0*48i.

2.4 Punto de fusión

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro marca Electrothema modelo 9100 y se expresan sin corregir.

2.5 Cromatografía de capa delgada (CCD)

Como fase estacionaria se utilizó gel de sílice 60 F₂₅₄ de la casa Merck, en cromatoplasmas de 0,25 mm de espesor. Los disolventes o sus mezclas empleados para la elución se especifican en cada paso en la parte experimental. Como agente de revelado se emplearon vapores de yodo y, el número, forma e intensidad de las manchas se determinó visualmente.

2.6 Cromatografía de columna (CC)

Estos procedimientos se llevaron a cabo usando como fase estacionaria gel de sílice de la casa Merck, con tamaño de partícula de 0,063 - 0,2 mm y el proceso de empacado se realizó siguiendo la técnica de "cromatografía seca". Los disolventes o sus mezclas empleados para la elución de las muestras se especifican para cada caso en la parte experimental.

2.7 Medidas de la temperatura

La temperatura durante el transcurso de las reacciones se midió con un calibrador de procesos multifunción Fluke 725 y con una sonda de termopar tipo *k* con funda de acero y punta de termopar a tierra/sin conexión/expuesto.

2.8 Cálculos computacionales

Los cálculos teóricos fueron llevados a cabo haciendo uso del paquete computacional NwChem 6.0 (Open Source High-Performance Computational Chemistry) ⁴². El potencial de correlación usado fue DFT-B3LYP con base de cálculo Def2-TZVP.

3. Parte experimental

3.1 Preparación de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) 2.

La preparación de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) 2, se realizó a partir de formaldehído y etilendiamina de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura,⁴³ y se purificó por recristalización en benceno.

3.2 Preparación de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU) 3.

El 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU) 3, se preparó mediante la reacción descubierta por Rivera y colaboradores,⁴⁴ por reacción de TATD 2 con NH₄F en medio acuoso.

3.3 Reacciones entre TATD 2 y fenoles.

3.3.1 Reacción entre TATD 2 y fenol 4a.

Una mezcla del amina 2 (168 mg, 1,00 mmol) con fenol 4a (188 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se

obtuvieron cristales **8a** que se separaron por filtración. A continuación, las aguas madres se retiraron a presión reducida y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así el producto **5a**. El producto **8a** resultó ser un aducto de **2** con **4a**; sólido blanco, punto de fusión 114-116 °C y rendimiento 56,0%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 3,28 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,00 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,78 (dd, 2H, J = 8,6 y 1,2 Hz, H-C2 y H-C6); 6,90 (t, 1H, J = 7,4 Hz, H-C4); 7,23 (dd, 2H, J = 8,6 y 7,4 Hz, H-C3 y H-C5) (Anexo 2).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3406 (estiramiento O-H), 2600 (O-H asociado), 2917 (estiramiento asimétrico CH₂), 1456 (estiramiento C=C aromático), 1307 (estiramiento C-N), 1243 (estiramiento C-O), 1143 (estiramiento asimétrico C-N-C) (Anexo 3).

El compuesto **5a** corresponde a **2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol** ya descrito en la literatura ³⁵ y se obtuvo con 7,22% de rendimiento. Punto de fusión 121-122 °C.

- Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, en CDCl_3): δ 2,97 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3,56 (s, 2H, N-CH₂-N); 3,90 (s, 4H, N-CH₂-Ar); 6,78 (t, 2H, J = 7,6 Hz, H-C4 y H-C4'); 6,85 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H-C6 y H-C6'); 6,98 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H-C3 y H-C3'); 7,18 (t, 2H, J = 8,0 Hz, H-C5 y H-C5') (Anexo 4).

3.3.2 Reacción entre TATD **2** y 2-metilfenol **4b**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 2-metilfenol **4b** (216 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente

(condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron cristales **9b** que se separaron por filtración. El producto **9b** resultó ser un aducto de **2** con **4b**; sólido blanco, punto de fusión 93 °C y rendimiento 47,0%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 2,24 (s, 6H, Ar-CH₃); 3,28 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,01 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,70 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-C6 y H-C6'); 6,82 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, H-C4 y H-C4'); 7,06 (t, 2H, $J = 8$ Hz, H-C5 y H-C5'); 7,11 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-C3 y H-C3') (Anexo 5).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2946 (estiramiento asimétrico CH₃), 2865 (estiramiento simétrico CH₃), 2610 (O-H asociado), 1596 (estiramiento C=C), 1309 (estiramiento C-N), 1245 (estiramiento C-O), 1145 (estiramiento asimétrico C-N-C) (Anexo 6).

3.3.3 Reacción entre TATD **2** y 4-metilfenol **4c**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 4-metilfenol **4c** (216 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron cristales que se separaron por filtración **8c**. A continuación, las aguas madres se retiraron a presión reducida y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así el

producto **5c**. El producto **8c** resultó ser un aducto de **2** con **4c**; sólido blanco, punto de fusión 71-73 °C y rendimiento 51,0%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 2,27 (s, 3H, Ar-CH₃); 3,28 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,00 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,68 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-C2 y H-C6); 7,02 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-C3 y H-C5). (Anexo 7).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2916 (estiramiento asimétrico CH₂), 2600 (O-H asociado), 1612 (estiramiento C=C), 1308 (estiramiento C-N), 1246 (estiramiento C-O), 1144 (estiramiento asimétrico C-N-C) (Anexo 8).

El compuesto **5c** corresponde a **4,4'-Dimetil-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis (metilén)]difenol** ya descrito en la literatura ³⁵ y se obtuvo con 7,00 % de rendimiento. Punto de fusión 146-148 °C.

- Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, en CDCl_3): δ 2,23 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,96 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3,54 (s, 2H, N-CH₂-N); 3,85 (s, 4H, N-CH₂-Ar); 6,74 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-C6 y H-C6'); 6,78 (s, 2H, H-C3 y H-C3'); 6,98 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-C5 y H-C5') (Anexo 9).

3.3.4 Reacción entre TATD **2** y 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d** (328 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones "solvent free") a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó una mezcla de *n*-hexano:cloroformo 90:10 y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron cristales **9d** que se

separaron por filtración. El producto **9d** resultó ser un aducto de **2** con **4d**; sólido cristalino, punto de fusión 101-103 °C y rendimiento 54,0%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 1,40 (s, 18H, $\text{Ar-C}(\text{CH}_3)_3$); 2,27 (s, 6H, Ar-CH_3); 3,26 (s, 8H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,99 (s, 8H, $\text{N-CH}_2\text{-N}$); 6,56 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-C6 y H-C6'); 6,87 (dd, 2H, $J = 8,0 \text{ y } 2,0 \text{ Hz}$, H-C5 y H-C5'); 7,06 (d, 2H, $J = 2,0 \text{ Hz}$, H-C3 y H-C3') (Anexo 10).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3230 (O-H asociado), 2950 (estiramiento asimétrico CH_3), 1613 (estiramiento $\text{C}=\text{C}$), 1310 (estiramiento C-N), 1220 (estiramiento C-O), 1146 (estiramiento C-N-C) (Anexo 11).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,280 x 0,270 x 0,110 mm^3 , $M_r = 496,72$; sistema monoclinico $P 2_1/c$, $a = 11,4741(10) \text{ \AA}$, $b = 7,6770(5) \text{ \AA}$, $c = 17,2226(14) \text{ \AA}$, $V = 1441,5(2) \text{ \AA}^3$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 108,166(6)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $Z = 2$, $D_x = 1,144 \text{ g cm}^{-3}$, radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, $\theta = 3,6\text{--}27,6^\circ$, $T = 173 \text{ K}$, $\mu = 0,072 \text{ mm}^{-1}$. 17127 reflexiones medidas (3307 independientes). $R_{\text{int}} = 0,0294$, 170 parámetros, 3307 reflexiones consideradas observadas $I > 2\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,0495$; $wR(F^2) = 0,1268$; $S = 1,05$ (Anexo 12).

3.3.5 Reacción entre TATD **2** y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol **4t**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol **4t** (442 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y la CCD revelada en vapores de yodo mostró que no hubo formación de productos.

3.3.6 Reacción entre TATD **2** y 4-flúorfenol **4e**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 4-flúorfenol **4e** (224 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así el producto **5e**.

El compuesto **5e** corresponde a **4,4'-Diflúor-2,2'-[imidazolidine-1,3-diilbis(metilen)]difenol** ya descrito en la literatura ³⁴ y se obtuvo con 4,50% de rendimiento. Punto de fusión 118 °C.

- Espectro de RMN-¹H (400 MHz, en CDCl₃): δ 2,98 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3,54 (s, 2H, N-CH₂-N); 3,86 (s, 4H, N-CH₂-Ar); 6,71 (dd, 2H, *J* = 8,6 y 3,2 Hz, H-C3 y H-C3'); 6,77 (dd, 2H, *J* = 8,8 y 4,8 Hz, H-C6 y H-C6'); 6,88 (td, 2H, *J* = 8,6; 8,6 y 3,2 Hz, H-C5 y H-C5') (Anexo 13).

3.3.7 Reacción entre TATD **2** con y 4-bromofenol **4f**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 4-bromofenol **4f** (346 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó metanol. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron monocristales **9f** que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal. El producto **9f** resultó ser un aducto de **2** con **4f**; sólido cristalino, punto de fusión 94-95 °C y rendimiento 78,0%.

- Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, en CDCl_3): δ 3,10 (s, 8H, N-CH $_2$ -CH $_2$ -N); 3,78 (s, 8H, N-CH $_2$ -N); 6,72 (d, 4H, J = 8 Hz, H-C2; H-C6 y H-C2'; H-C6'); 7,30 (d, 4H, J = 8 Hz, H-C3; H-C5 y H-C3'; H-C5'). (Anexo 14).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2911 (estiramiento asimétrico CH $_3$), 2593 (O-H asociado), 1580 (estiramiento C=C), 1309 (estiramiento C-N), 1237 (estiramiento C-O), 1150 (estiramiento C-N-C) (Anexo 15).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,29 x 0,27 x 0,23 mm, M_r = 514,27, sistema ortorrómbico $Fdd2$, a = 20,693 (2) Å, b = 21,7954 (18) Å, c = 9,4649 (9) Å, V = 4268,8 (7) Å 3 , Z = 8, D_x = 1,600 g cm $^{-3}$, radiación de Mo K α , λ = 0,71073 Å., θ = 3,7–26,0°, T = 173 K, μ = 3,82 mm $^{-1}$. 5997 reflexiones medidas (1996 independientes). R_{int} = 0,062, 132 parámetros, 1833 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0,032; $wR(F^2)$ = 0,069; S = 1,01 (Anexo 16).

3.3.8 Reacción entre TATD 2 y 4-yodofenol 4g.

Una mezcla del amina 2 (168 mg, 1,00 mmol) con 4-yodofenol 4g (440 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y unas gotas de etanol y posteriormente se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron monocristales 9g que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal. El producto 9g resultó ser un aducto de 2 con 4g; sólido cristalino, punto de fusión 118 °C y rendimiento 56,0%

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 3,29 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,01 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,57 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz, H-C2; H-C6 y H-C2'; H-C6'); 7,49 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz, H-C3; H-C5 y H-C3'; H-C5') (Anexo 17).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2918 (estiramiento asimétrico CH₂), 2585 (O-H asociado), 1576 (estiramiento C=C), 1310 (estiramiento C-N), 1241 (estiramiento C-O), 1149 (estiramiento asimétrico C-N-C) (Anexo 18).
- Datos cristalográficos: cristal amarillo de dimensiones: 0,240 x 0,230 x 0,230 mm, $M_r = 608,25$, sistema ortorrómbico $Fdd2$, $a = 20,8869(16)$ Å, $b = 22,4197(13)$ Å, $c = 9,6352(6)$ Å, $V = 4512,0(5)$ Å³, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $Z = 8$, $D_x = 1,791$ g cm^{-3} , radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å, $\theta = 3,6\text{--}25,9^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 2,85$ mm⁻¹. 7213 reflexiones medidas (2102 independientes). $R_{\text{int}} = 0,0287$, 132 parámetros, 2079 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,025$; $wR(F^2) = 0,065$; $S = 1,06$ (Anexo 19).

3.3.9 Reacción entre TATD 2 y 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h.

Una mezcla del amina 2 (168 mg, 1,00 mmol) con 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h (313 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó metanol. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron monocristales 8h que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal. El producto 8h resultó ser un aducto de 2 con 4f; sólido cristalino, punto de fusión 99 °C y rendimiento 75,5%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 2,31(s, 6H, Ar-CH₃); 3,28 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,00 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,52 (s, 2H, H-C2 y H-C6) (Anexo 20).

- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3432 (estiramiento O-H), 2915 (estiramiento asimétrico CH_2), 2857 (estiramiento simétrico CH_2), 2610 (O-H asociado), 1582 (estiramiento C=C), 1307 (estiramiento C-N), 1226 (estiramiento C-O), 1141 (estiramiento C-N-C), 664 (estiramiento C-Cl) (Anexo 21).
- Datos cristalográficos: cristal incoloro, dimensiones: 0,27 x 0,26 x 0,22 mm, M_r = 324,85, sistema monoclinico $C2/c$, a = 25,6048 (18) Å, b = 7,5295 (7) Å, c = 18,2317 (13) Å, V = 3279,7 (5) Å³, α = 90°, β = 111,080 (5), γ = 90°, Z = 8, D_x = 1,316 g cm^{-3} , radiación de Mo $K\alpha$, λ = 0,71073 Å, θ = 3,4–25,8°, T = 173 K, μ = 0,24 mm^{-1} . 14414 reflexiones medidas (3066 independientes). R_{int} = 0,083, 205 parámetros, 2512 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F2 > 2\sigma(F2)]$ = 0,040, $wR(F2)$ = 0,107, S = 1,02 (Anexo 22).

3.3.10 Reacción entre TATD 2 e hidroquinona 4i.

Una mezcla del amina 2 (168 mg, 1,00 mmol) con hidroquinona 4i (220 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó metanol. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron cristales 8i que se separaron por filtración. 8i corresponde al aducto **1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-hidroquinona** ya descrito en la literatura ³⁷ y se obtuvo con 38,2% de rendimiento. Punto de fusión 143 °C.

- Espectro de RMN ¹H en DMSO- d_6 (400 MHz): δ 3,10 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 3,79 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,55 (s, 4H, Ar-H) (Anexo 23).

3.3.11 Reacción entre TATD 2 y 3-metoxifenol 4j.

Una mezcla del amina 2 (168 mg, 1,00 mmol) con 3-metoxifenol 4j (248 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así el producto 5j. El producto 5j resultó ser el compuesto **5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol**; un líquido muy viscoso con un rendimiento de 11,5%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 2,95 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3,54 (s, 2H, N-CH₂-N); 3,76 (s, 6H, O-CH₃); 3,84 (s, 4H, N-CH₂-Ar); 6,34 (dd, 2H, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, H-C₄ y H-C_{4'}); 6,42 (d, 2H, $J = 2$ Hz, H-C₆ y H-C_{6'}); 6,86 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-C₃ y H-C_{3'}) (Anexo 24).
- Espectro de RMN ^{13}C en CDCl_3 (100 MHz): δ 51,80 (C₄ y C₅); 55,6 (O-CH₃); 58,10 (N-CH₂-Ar); 74,85 (N-CH₂-N); 102,17 (C₆ y C_{6'}); 106,52 (C₄ y C_{4'}); 114,13 (C₂ y C_{2'}); 129,17 (C₃ y C_{3'}); 159,04 (C₁ y C_{1'}); 161,05 (C₅ y C_{5'}). (Anexo 25).

3.3.12 Reacción entre TATD 2 y 3-nitrofenol 4k.

Una mezcla del amina 2 (168 mg, 1,00 mmol) con 3-nitrofenol 4k (278 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le

adicionó una mezcla de *n*-hexano:cloroformo 50:50 y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron monocristales **9k** que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal. El producto **9k** resultó ser un aducto de **2** con **4k**; sólido cristalino, punto de fusión 100 °C y rendimiento 45,8%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 3,34 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,06 (s, 8H, N-CH₂-N); 7,11 (ddd, 2H, $J = 8,0$; 2,6 y 0,8 Hz, H-C6 y H-C6'); 7,38 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-C5 y H-C5'); 7,60 (t, 2H, $J = 2,4$ y 2,0 Hz, H-C2 y H-C2'); 7,76 (ddd, 2H, $J = 8,0$; 2,2 y 0,8 Hz, H-C4 y H-C4') (Anexo 28).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3452 (estiramiento O-H), 2924 (estiramiento asimétrico CH₂), 2585 (O-H asociado), 1480 (estiramiento C=C), 1518 (estiramiento asimétrico NO₂), 1316 (estiramiento C-N), 1243 (estiramiento C-O), 1144 (estiramiento asimétrico C-N-C). (Anexo 39).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,260 x 0,240 x 0,090 mm³, $M_r = 446,47$; sistema monoclinico Cc , $a = 26,159(3)$ Å, $b = 6,4931(4)$ Å, $c = 12,8070(14)$ Å, $V = 2087,5(4)$ Å³, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106,338^\circ$ (8), $\gamma = 90^\circ$, $Z = 4$, $D_x = 1,421$ g cm⁻³, radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å., $\theta = 3,5\text{--}25,6^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 0,107$ mm⁻¹. 11125 reflexiones medidas (3505 independientes). $R_{\text{int}} = 0,0266$, 298 parámetros, 3297 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,0362$; $wR(F^2) = 0,0867$; $S = 1,08$ (Anexo 30).

3.3.13 Reacción entre TATD **2** 4-nitrofenol **4l**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 4-nitrofenol **4l** (278 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones "solvent free") a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le

adicionó una mezcla de *n*-hexano:cloroformo 60:40 y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron cristales **9I** que se separaron por filtración. **9I** corresponde al aducto **1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano:4-nitrofenol** ya descrito en la literatura³⁷ y se obtuvo con 48,2% de rendimiento. Punto de fusión 105 °C.

- Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (400 MHz): δ 3,35 (s, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,08 (s, 8H, N-CH₂-N); 6,80 (m, 4H, H-C2, H-C2' y H-C6, H-C6'); 8,14 (m, 4H, H-C3, H-C3' y H-C5, H-C5') (Anexo 31).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 3413 (estiramiento O-H); 2924 (estiramiento asimétrico CH₂), 2567 (O-H asociado), 1268 (estiramiento C-O), 1146 (C-N-C). (Anexo 32).

3.4 Reacción entre TATD **2** y 2-naftol **12**.

Una mezcla del amina **2** (168 mg, 1,00 mmol) con 2-naftol **12** (288 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así el producto **13**. El compuesto **13** corresponde a **3,3'-Etilénbis(3,4-dihidrobenczo[f]-2H-1,3-benzoxazina** ya descrito en la literatura⁴⁵ y se obtuvo con 45,0% de rendimiento. Punto de fusión 187-188 °C.

- Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (400 MHz): δ 3,09 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 4,39 (s, 4H, N-CH₂-Ar); 4,99 (s, 4H, N-CH₂-O); 7,03 (d, 2H, *J*³ = 8,8 Hz, H-C5 y H-5'); 7,33-7,37 (m, 2H, , H-C9 y H-C9'); 7,45-7,49 (m, 2H, , H-C8 y H-C8'); 7,59

(d, 2H, $J^3 = 8,4$ Hz, H-C7 y H-7'); 7,65 (d, 2H, $J^3 = 8,8$ Hz, H-C6 y H-6'); 7,77 (d, 2H, $J^3 = 8,0$ Hz, H-C10 y H-10'). (Anexo 33).

3.5 Reacción entre TATU 3 y fenoles.

3.5.1 Reacción entre TATU 3 y 4-metilfenol 4c.

Una mezcla del amina 3 (154 mg, 1,00 mmol) con 4-metilfenol 4c (216 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones "solvent free") a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó una mezcla de *n*-hexano:etanol 90:10 y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron cristales 9d que se separaron por filtración. El producto 11c resultó ser un aducto de 3 con 4c; sólido cristalino, punto de fusión 71-73 °C y rendimiento 52,3%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 3,23 (s, 4H, H4 y H5); 3,78 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,35 (s, 2H, H9); 4,68 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 6,66 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, H-C2 y H-C6), 7,01 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz, H-C3 y H-C5) (Anexo 34).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2918 (estiramiento asimétrico CH_2), 2680 (O-H asociado), 1 612 (estiramiento $\text{C}=\text{C}$), 1 348 (estiramiento $\text{C}-\text{N}$), 1 241 (estiramiento $\text{C}-\text{O}$), 1137 (estiramiento $\text{C}-\text{N}-\text{C}$). (Anexo 35)

3.5.2 Reacción entre TATU 3 y 4-*tert*-butilfenol 4m.

Una mezcla del amina 3 (154 mg, 1,00 mmol) con 4-*tert*-butilfenol 4m (300 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones "solvent free") a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó

por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron cristales **11m** que se separaron por filtración. El producto **11m** resultó ser un aducto de **3** con **4m**; sólido cristalino, punto de fusión 93 – 95 °C y rendimiento 76,0%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 1,29 (s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,24 (s, 4H, H4 y H5); 3,78 (d, 4H, $J^B = 13,6$ Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,36 (s, 2H, H9); 4,69 (d, 4H, $J_3 = 13,6$ Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 6,72 (d, 4H, $J = 8$ Hz, H-C2 y H-C6); 7,24 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-C3 y H-C5). (Anexo 36).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2957 (estiramiento asimétrico CH_3), 2595 (O-H asociado), 1612 (estiramiento $\text{C}=\text{C}$), 1257 (estiramiento $\text{C}-\text{O}$), 1138 (estiramiento asimétrico $\text{C}-\text{N}-\text{C}$). (Anexo 37).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,230 x 0,190 x 0,150 mm^3 , $M_r = 454,64$; sistema triclinico $P-1$, $a = 6,2023(5)$ Å, $b = 11,8765(9)$ Å, $c = 35,507(3)$ Å, $V = 2607,8(4)$ Å 3 , $\alpha = 89,382(6)^\circ$, $\beta = 86,729(6)^\circ$ (8), $\gamma = 87,117(6)^\circ$, $Z = 4$, $D_x = 1,158$ g cm^{-3} , radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å., $\theta = 1,8\text{--}25,5^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 0,074$ mm^{-1} . 37001 reflexiones medidas (37001 independientes). $R_{\text{int}} = 0,000$, 612 parámetros, 20996 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0,0606$; $wR(F_2) = 0,1476$; $S = 0,896$ (Anexo 38).

3.5.3 Reacción entre TATU **3** y 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d**.

Una mezcla del amina **3** (154 mg, 1,00 mmol) con 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d** (328 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al

cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron cristales **11d** que se separaron por filtración. El producto **11d** resultó ser un aducto de **3** con **4d**; sólido blanco, punto de fusión 96 - 98 °C y rendimiento 45,6%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 1,42 (s, 18H, Ar-C(CH₃)₃); 2,29 (s, 6H, Ar-CH₃); 3,25 (s, 4H, H4 y H5); 3,79 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,37 (s, 2H, H9); 4,71 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 6,54 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-C6 y H-C6'); 6,87 (dd, 2H, $J = 8,0$ y $1,6$ Hz, H-C5 y H-C5'); 7,08 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz, H-C3 y H-C3') (Anexo 39).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3414 (O-H asociado), 2956 (estiramiento asimétrico CH₃), 1612 (estiramiento C=C), 1356 (estiramiento C-N), 1135 (estiramiento asimétrico C-N-C) (Anexo 40).

3.5.4 Reacción entre TATU **3** y 4-clorofenol **4n**.

Una mezcla del amina **3** (154 mg, 1,00 mmol) con 3-clorofenol **4n** (257 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones "solvent free") a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó metanol. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron monocristales **11n** que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal. El producto **11n** resultó ser un aducto de **3** con **4n**; sólido cristalino, punto de fusión 61 - 63 °C y rendimiento 72,0%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 3,24 (s, 4H, H4 y H5); 3,79 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,36 (s, 2H, H9); 4,68 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 6,69 (d, 4H, Ar-H), 7,17 (d, 4H, Ar-H) (Anexo 41).

- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2664 (O-H asociado), 1586 (estiramiento C=C), 1239 (estiramiento C-O), 1138 (estiramiento C-N-C) (Anexo 42).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,26 × 0,25 × 0,24 mm, $M_r = 411,32$, sistema monoclinico $P2_1/c$, $a = 5,9495$ (3) Å, $b = 27,6927$ (8) Å, $c = 11,9402$ (5) Å, $V = 1965,24$ (14) Å³, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92,585$ (3)°, $\gamma = 90^\circ$, $Z = 4$, $D_x = 1,390$ g cm^{-3} , radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å., $\theta = 1,7\text{--}27,6^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 0,35\text{mm}^{-1}$. 37763 reflexiones medidas (4251 independientes). $R_{\text{int}} = 0,045$, 253 parámetros, 4105 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,040$; $wR(F^2) = 0,109$; $S = 1,09$ (Anexo 43).

3.5.5 Reacción entre TATU 3 y 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h

Una mezcla del amina 3 (154 mg, 1,00 mmol) con 4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h (313 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó *n*-hexano y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron cristales 11h que se separaron por filtración. El producto 11h resultó ser un aducto de 3 con 4h; sólido cristalino, punto de fusión 102 - 103 °C y rendimiento 63,0%.

- Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (400 MHz): δ 2,31 (s, 12H, Ar-CH₃); 3,24 (s, 4H, H4 y H5); 3,78 (d, 4H, $J^3 = 13,2$ Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,35 (s, 2H, H9); 4,68 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 6,51 (s, 4H, Ar-H), (Anexo 44).

- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2657 (O-H asociado), 1585 (estiramiento C=C), 1351 (estiramiento C-N), 1255 (estiramiento C-O), 1138 (estiramiento C-N-C) (Anexo 45).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,28 × 0,24 × 0,24 mm, $M_r = 467,42$, sistema monoclinico $P2_1/n$, $a = 14,5170$ (8) Å, $b = 7,6178$ (4) Å, $c = 7,6178$ (4) Å, $V = 2400,3$ (2) Å³, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 101,824$ (4) $^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $Z = 4$, $D_x = 1,293$ g cm^{-3} , radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å., $\theta = 3,3\text{--}25,9^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 0,30$ mm^{-1} . 23030 reflexiones medidas (4501 independientes). $R_{\text{int}} = 0,032$, 292 parámetros, 3584 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,042$; $wR(F^2) = 0,100$; $S = 1,03$ (Anexo 46).

3.5.6 Reacción entre TATU 3 y 3-metoxifenol 4j.

Una mezcla del aminal 3 (154 mg, 1,00 mmol) con 3-metoxifenol 4j (248 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así el producto 5j. El producto 5j resultó ser el compuesto **5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol**; un líquido muy viscoso con un rendimiento de 8,2%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 2,95 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3,54 (s, 2H, N-CH₂-N); 3,76 (s, 6H, O-CH₃); 3,84 (s, 4H, N-CH₂-Ar); 6,34 (dd, 2H, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, H-C4 y H-C4'); 6,42 (d, 2H, $J = 2$ Hz, H-C6 y H-C6'); 6,87 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-C3 y H-C3') (Anexo 47).

3.5.1 Reacción entre TATU **3** y 3-nitrofenol **4k**.

Una mezcla del amina **3** (154 mg, 1,00 mmol) con 3-nitrofenol **4k** (278 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó una mezcla de *n*-hexano:cloroformo 50:50 y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron monocristales **11k** que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal. El producto **11k** resultó ser un aducto de **3** con **4k**; sólido cristalino, punto de fusión 98 °C y rendimiento 45,8%.

- Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (400 MHz): δ 3,29 (s, 4H, H4 y H5); 3,83 (d, 4H, $J^3 = 13,2$ Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,40 (s, 2H, H9); 4,72 (d, 4H, $J^3 = 13,6$ Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 7,09 (ddd, 2H, $J = 8,4$; 2,4 y 0,8 Hz, H-C6 y H-C6'); 7,38 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-C5 y H-C5'); 7,57 (dd, 2H, $J = 2,4$ y 2,0 Hz, H-C2 y H-C2'); 7,76 (ddd, 2H, $J = 8,2$; 2,0 y 0,8, H-C4 y H-C4') (Anexo 48).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 2585 (O-H asociado), 1477 (estiramiento C=C), 1352 (estiramiento C-N), 1239 (estiramiento C-O), 1134 (estiramiento C-N-C (Anexo 49).
- Datos cristalográficos: cristal blanco de dimensiones: 0,230 x 0,170 x 0,080 mm, $M_r = 432,44$; sistema monoclinico C m, $a = 7,2053(7)$ Å, $b = 25,253(2)$ Å, $c = 6,5134(6)$ Å, $V = 1016,52(17)$ Å³, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 120,939(6)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $Z = 2$, $D_x = 1,413$ g cm^{-3} , radiación de Mo $\text{K}\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å., $\theta = 3,4\text{--}27,6^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 0,107$ mm⁻¹. 8351 reflexiones medidas (2401 independientes). $R_{\text{int}} = 0,036$, 149 parámetros, 2119 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,0391$; $wR(F^2) = 0,0937$; $S = 1,05$ (Anexo 50).

3.5.2 Reacción entre TATU 3 y 4-nitrofenol 4I.

Una mezcla del aminoral 3 (154 mg, 1,00 mmol) con 4-nitrofenol 4I (278 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se le adicionó una mezcla de *n*-hexano:cloroformo 70:30 y se calentó hasta disolución completa. Tras evaporación lenta del disolvente (tiempo) se obtuvieron cristales 11I que se separaron por filtración. 11I corresponde al aducto **1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano:4-nitrofenol** ya descrito en la literatura ⁴⁶ y se obtuvo con 50,4% de rendimiento. Punto de fusión 115 °C.

- Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (400 MHz): δ 3,29 (s, 4H, H4 y H5); 3,83 (d, 4H, *J*³ = 13,2 Hz, H2a, H7a, H10a y H11a); 4,40 (s, 2H, H9); 4,71 (d, 4H, *J*³ = 13,6 Hz, H2b, H7b, H10b y H11b); 6,80 (m, 4H, H-C2, H-C2' y H-C6, H-C6'); 8,15 (m, 4H, H-C3, H-C3' y H-C5, H-C5') (Anexo 51).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 3413 (estiramiento O-H); 2930 (estiramiento asimétrico CH₂), 2565 (O-H asociado), 1499 (estiramiento C=C), 1339 (estiramiento C-N), 1258 (estiramiento C-O), 1138 (estiramiento C-N-C) (Anexo 52).

3.6 Reacción entre TATU 3 y 2-naftol 12.

Una mezcla del aminoral 3 (154 mg, 1,00 mmol) con 2-naftol 12 (288 mg, 2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla benceno:acetato de etilo 80:20 como eluyente. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con mezclas variables de

benceno:acetato de etilo en gradiente de polaridad, obteniendo así los productos **14** y **15**. El producto **14** resultó ser el compuesto **1,1-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]bis(naftalen-2-ol)** ya descrito en la literatura ⁴⁰; sólido cristalino, punto de fusión 158 °C y rendimiento 14,9%.

- Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (400 MHz): δ 3,10 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3,72 (s, 2H, N-CH₂-N); 4,38 (s, 4H, N-CH₂-Ar) 7,11 (d, 2H, $J^3 = 8,8$ Hz, H-C10 y H-10'); 7,27-7,31 (m, 2H, , H-C6 y H-C6'); 7,44-7,48 (m, 2H, , H-C7 y H-C7'); 7,69 (d, 2H, $J^3 = 8,8$ Hz, H-C8 y H-8'); 7,74 (d, 2H, $J^3 = 8,0$ Hz, H-C9 y H-9'); 7,82 (d, 2H, $J^3 = 8,4$ Hz, H-C5 y H-5') (Anexo 53).

El compuesto **15** corresponde a **1-[(2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,3]oxazin-2-il)methyl]naftalen-2-ol** y se obtuvo con 4,52% de rendimiento. Punto de fusión 170 °C.

- Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (400 MHz): δ 4,48 (s, 2H, Ar-CH₂-N); 4,62 (s, 2H, Ar-CH₂-N); 5,00 (s, 2H, N-CH₂-O); 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H-C5); 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H-C5'), 7,30 (m, 1H, H-C9); 7,33 (m, 1H, H-C9'); 7,37 (m, 1H, H-C8); 7,43 (m, 1H, H-C8'); 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-C7); 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-C7'); 7,74 (m, 3H, H-C6, H-C6' y H-C10); 7,80 (d, $3J = 7,6$ Hz, 1H, H-C10') (Anexo 54).
- Espectro de FT-IR (KBr) (ν , cm⁻¹): 3650 - 2000 (O-H asociado), 2996 (estiramiento H-Csp²), 2868 (estiramiento O-CH₂-N) 1621 (estiramiento C=C), 1250 (estiramiento O-Csp²), 1026 (estiramiento C-N) (Anexo 55).
- Datos cristalográficos: cristal marrón, dimensiones: 0,31 x 0,11 x 0,11 mm, $M_r = 341,39$, sistema monoclinico $P2_1/n$, $a = 9,6570$ (12) Å, $b = 9,7609$ (7) Å, $c = 18,790$ (2) Å, $V = 1730,3$ (3) Å³, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 102,331$ (10), $\gamma = 90^\circ$, $Z = 4$, $D_x = 1,311$ g cm⁻³, radiación de Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å., $\theta = 3,4-25,8^\circ$, $T = 173$ K, $\mu = 0,08$ mm⁻¹. 8807 reflexiones medidas (3222 independientes). $R_{int} = 0,051$,

237 parámetros, 2069 reflexiones consideradas observadas $I > 3\sigma(I)$, $R[F2 > 2\sigma(F2)] = 0,053$, $wR(F2) = 0,135$, $S = 0,96$ (Anexo 56).

3.7 Reacción de TATD 2 y TATU 3 con pirrol 21.

Una mezcla del respectivo amina 2 o 3 (1,00 mmol) con 21 (2,00 mmol) se puso en un mortero al cual se le adaptó una sonda de termopar. La mezcla se sometió a acción mecánica por fricción en ausencia de disolvente (condiciones “solvent free”) a temperatura ambiente, y su transcurrir se monitoreó por CCD usando una mezcla cloroformo:metanol 9:1. Al cabo de 15 min. se suspendió la acción mecánica y al sólido resultante se intentó separar por cromatografía en columna (sílica gel) sin resultados exitosos.

4. Discusión de resultados

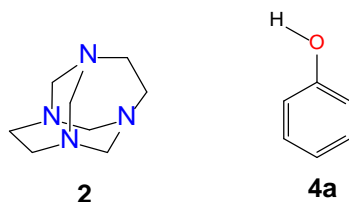
Bajo la premisa de que los productos obtenidos en las reacciones de los aminaes TATD **2** y TATU **3** con fenoles dependen de las condiciones bajo las cuales se lleve a cabo la reacción^{34,39}, se presenta el estudio de las reacciones de estos aminaes con fenoles y con otros nucleófilos, en condiciones “solvent free”, usando mecanoquímica a temperatura ambiente. En síntesis orgánica, este método es desarrollado con el uso de equipos automatizados como los molinos planetarios de bolas y los molinos de bolas vibratorios y de la manera tradicional usando mortero y su mano. En esta tesis, todas las reacciones se les suministraron energía por fricción aplicando fuerza mecánica con el uso de mortero y su mano.

Dado a que en la literatura no hay información acerca de reacciones con los aminaes **2** y **3** usando mecanoquímica, surgieron dudas acerca de cómo desarrollar la metodología teniendo en cuenta variables como la relación molar, tiempo de reacción y temperatura. En la literatura se encuentran reacciones activadas por fuerza mecánica a partir de urotropina **1**, que posee una estructura molecular análoga a los aminaes **2** y **3** (figura 1-3), con el cual se obtuvieron aductos con relación estequiométrica 1:1 y 1:2 a partir de la adición de los reactivos de partida con la misma relación (molar).^{47,48}

Teniendo en cuenta lo anterior, y la metodología aplicada en las reacciones entre **2** y fenoles en disolución³⁴ y en condiciones “solvent free” por calentamiento en baño de aceite,³⁹ en el cual se usó una relación molar 1:2 y exceso de fenol, respectivamente, se procedió a realizar ensayos de la reacción entre **2** y **4a** (figura 4-1) haciendo variaciones en la relación molar (tabla 4-1), se concluyó que la mejor relación molar es un equivalente del amina con dos equivalentes del respectivo fenol, ya que con cantidades superiores de **4a**, como tres y cuatro equivalentes, solo fue posible separar la BISBIA **5a**. La reacción entre **2** y **4a** transcurre con la formación de una fase líquida y en los experimentos 1 y 2 la mezcla solidifica al finalizar el tiempo en que fue sometida a “grinding”, pero en los

experimentos 3 y 4 la mezcla no vuelve a solidificar. Esta licuefacción implica la existencia de una mezcla eutéctica con un punto de fusión que podría estar por debajo de la temperatura ambiente, a pesar de que los reactivos de partida tengan puntos de fusión por encima de esta temperatura.³ El hecho de que en los experimentos 1 y 2 la mezcla sólida cambie a una fase líquida y luego vuelva a solidificar, se puede explicar con base a la formación de una tercera fase en el experimento 1 (aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-fenol (1/1) **8a**), o a la formación de dos nuevas fases en el experimento 2 (aducto **8a** y BISBIA **5a**), los cuales cambiarían las propiedades físicas de la mezcla. En los experimentos 3 y 4, es posible que el exceso de fenol afecte la formación de **8a** y la formación de **5a** podría originar una nueva composición la cual no causa cambios significativos en la mezcla eutéctica conservándose la fase líquida.

Figura 4-1: Estructura molecular de **2** y **4a**.



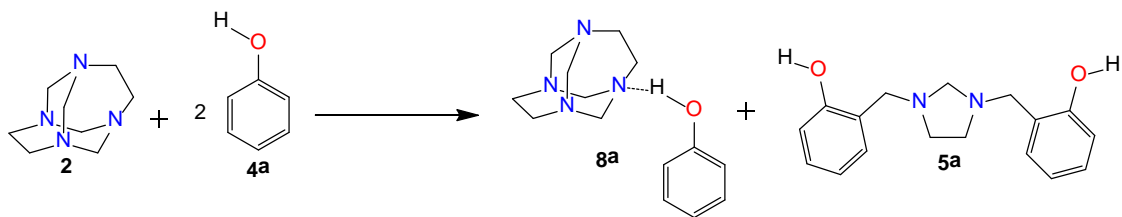
Una vez determinado la relación molar para la reacción entre el amina **2** y **4a**, se pasó a definir el tiempo de reacción. En la tabla 4-2 se puede observar que en el experimento 1, después de 5 min. de “grinding” la temperatura máxima alcanzada de la mezcla es cinco grados por encima de la temperatura inicial, tiempo suficiente para fundir la mezcla, pero no para hacerla retornar al estado sólido. Esta combinación de tiempo y temperatura no favoreció la formación de la BISBIA **5a**. Sin embargo, en los experimentos 2, 3 y 4 se presentaron los cambios de temperatura más altos y además el tiempo de “grinding” fue suficientes para que la mezcla volviera a solidificar y finalmente producir tanto la BISBIA **5a** como el aducto **8a** (figura 4-2), obteniéndose los mejores resultados en el experimento 3.

Tabla 4-1: Reacciones entre **2** y **4a** con variaciones en la relación molar.

Experimento	Relación molar	Tiempo (min.)	T (°C)	Producto	Rendimiento (%)
1	1:1	10	29	8a	50,4
2	1:2	10	30,2	8a	53
				5a	4,6
3	1:3	10	25	5a	5,8
4	1:4	10	25	5a	6,2

Tabla 4-2: Reacciones entre **2** y **4a** con variaciones en el tiempo de “grinding”.

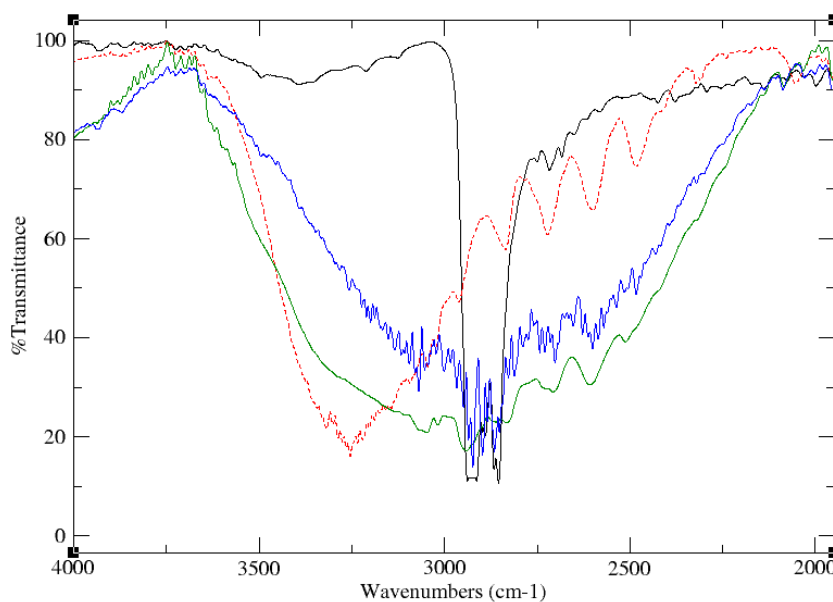
Experimento	Relación molar	Tiempo (min.)	T (°C)	Producto	Rendimiento (%)
1	1:2	5	25	8a	38
				5a	x
2	1:2	10	30,2	8a	53
				5a	4,6
3	1:2	15	30,2	8a	56
				5a	7,22
4	1:2	20	30,2	8a	59
				5a	7

Figura 4-2: Reacción entre **2** y **4a**.

Los productos **8a** y **5a** fueron obtenidos al aplicar las técnicas de recristalización y cromatografía en columna, respectivamente. Pero, al ser sometida la mezcla sólida (**2** y **4a**) a dos procedimientos, inicialmente el “grinding” y luego la cristalización, condujo a la duda que generó el siguiente interrogante: ¿en qué etapa de la metodología se forma el

aducto, durante el “grinding” o durante el proceso de cristalización? Para resolver este interrogante se estudió las diferentes etapas de la metodología aplicada a la reacción entre **2** y **4a** usando espectroscopía infrarroja, la cual muestra que las interacciones enlace de hidrógeno intermolecular se forman durante el “grinding” y no durante el proceso de cristalización. La figura 4-3 muestra los espectros FT-IR en KBr, el trazo de color negro corresponde a bandas de vibración del amina **2**, en ella se aprecian las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico de los metilenos; el trazo de color rojo y discontinuo corresponde al fenol **4a**, en ella se observa la banda correspondiente al estiramiento O-H asociado debido al puente de hidrógeno O...H-O entre los hidroxilos del fenol. El trazo de color verde corresponde a la mezcla sólida después de los 15 min. de “grinding” y antes del procedimiento de cristalización, en ella se observa una banda amplia entre 3800 y 2300 cm^{-1} que corresponde a la banda de asociación N...H-O. La presencia de ésta banda confirma que las interacciones de enlace de hidrógeno se forman durante el “grinding”. El trazo de color azul corresponde a la banda de asociación N...H-O en el cristal del respectivo aducto **8a**.

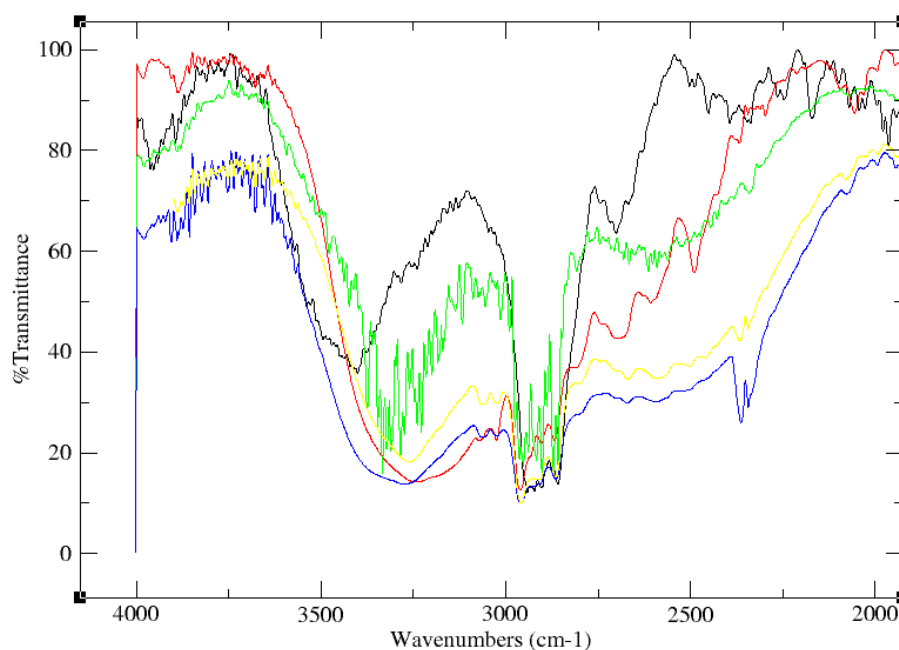
Figura 4-3: Espectro FT-IR de **2** (trazo negro), **4a** (trazo rojo y discontinuo), mezcla sólida después de “grinding” (trazo verde) y de **8a** (trazo azul).



Para corroborar los resultados obtenidos a partir del seguimiento mediante espectroscopía infrarroja de la reacción de TATD **2** con fenol **4a**, también se analizó la reacción de TATU

3 con 4-*tert*-butilfenol **4m**. El resultado confirma que la formación de las interacciones tipo enlace de hidrógeno N...H-O se origina durante el “grinding”. En la figura 4-4 se observa las bandas del espectro IR de estas etapas entre 4000 cm^{-1} y 2000 cm^{-1} , es claro que al pasar de la banda con trazo de color verde a la de color azul, es decir, antes y después del “grinding” se observa el cambio en la forma de la banda debido a la formación de los enlaces de hidrógeno entre **3** y **4m**. Posteriormente, la mezcla sólida después del “grinding” es sometida a recristalización obteniéndose el sólido cristalino **11m** que se identifica con la banda de trazo color amarillo.

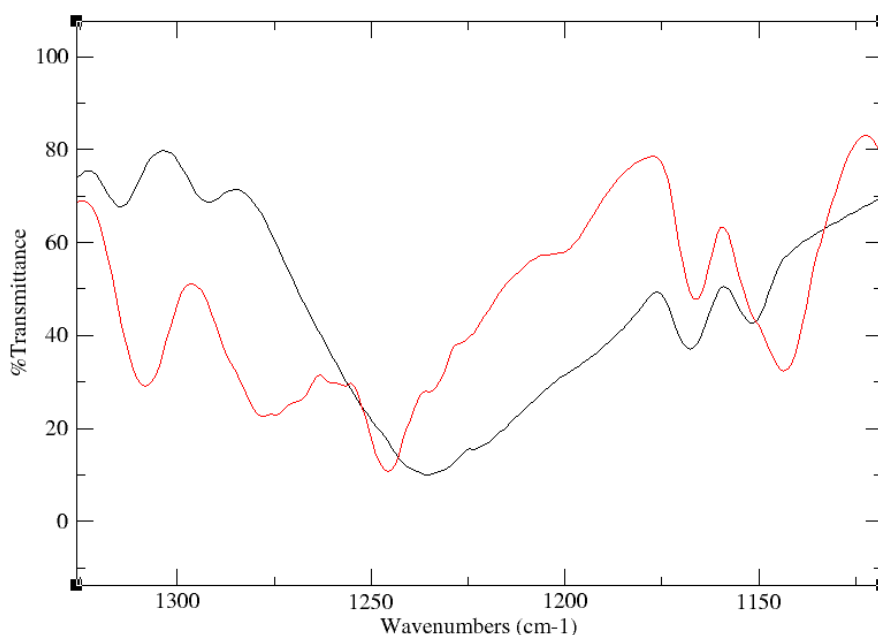
Figura 4-4: Espectro FT-IR de **3** (trazo de color negro), **4m** (trazo de color rojo), mezcla sólida antes de “grinding” (trazo de color verde), mezcla sólida después de “grinding” (trazo de color azul) y del aducto cristalino **11m** (trazo de color amarillo).



Además de la banda de asociación N...H-O, el espectro de infrarrojo evidencia la formación de esta interacción al observarse el cambio a frecuencias más altas de la banda del enlace C-O del correspondiente fenol. La figura 4-5 muestra la región del espectro IR que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace C-O del fenol **4a** (trazo negro) y del aducto **8a** (trazo rojo). En el espectro correspondiente a **4a**, la banda de estiramiento C-O se observa en 1235 cm^{-1} y en el espectro del aducto esta banda cambia a 1245 cm^{-1} .

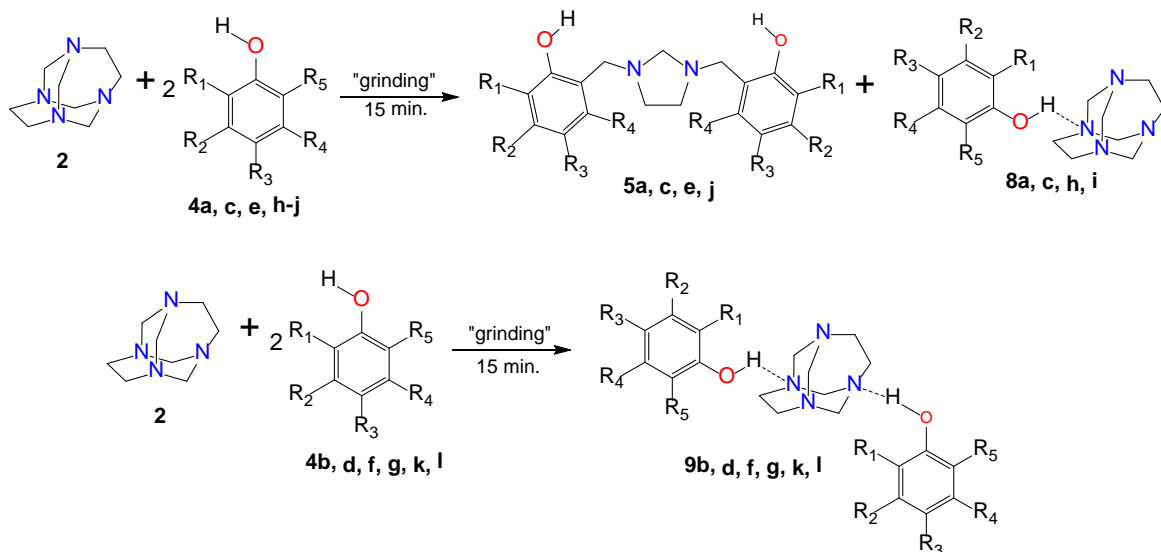
indicando un aumento en la densidad electrónica del enlace C-O como resultado de la interacción.

Figura 4-5: Región del espectro IR de estiramiento C-O de **4a** (trazo negro) y de **8a** (trazo rojo).



4.1 Reacciones entre TATD **2** y fenoles **4a-l**.

La reacción de **2** con fenoles produjo los aductos **8a**, **8c**, **8h**, **8i**, **9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**, además, las BISBIAs **5a**, **5c**, **5e** y **5j** (Figura 4-6). De estos productos, **8i**, **5a**, **5c** y **5e** son conocidos ya que fueron obtenidos por Rivera y colaboradores^{37,35} en reacciones llevadas a cabo en disolución, y recientemente el mismo autor publicó el aducto **9l** obtenido en condiciones “solvent free” por calentamiento a 50 °C de la mezcla sólida de las sustancias de partida, **2** y **4l**.⁴⁹

Figura 4-6: Reacción entre TATD **2** y fenoles **4a-l**.4a, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$ 4b, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_1 = CH_3$ 4c, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = CH_3$ 4d, $R_2 = R_4 = R_5 = H, R_1 = C(CH_3)_3, R_3 = CH_3$ 4e, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = F$ 4f, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = Br$ 4g, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = I$ 4h, $R_1 = R_5 = H, R_2 = R_4 = CH_3, R_3 = Cl$ 4i, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = OH$ 4j, $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OCH_3$ 4k, $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = NO_2$ 4l, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = NO_2$

Durante los 15 min. de "grinding" en la obtención de los aductos **8a**, **8c**, **8h**, **8i**, **9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**, se presentaron aumentos de temperaturas (ΔT) desde 3,5 °C (reacción de **2** con **4h**) hasta 10,6 °C (reacción de **2** con **4c**), y en los casos para la obtención de los aductos **8a**, **8c** y **9b**, las reacciones transcurrieron con la formación de una fase líquida, donde la mezcla sólida funde pero finalmente vuelve a solidificar. El mecanismo de estas reacciones puede explicarse como un mecanismo mediado por una fase líquida donde la mezcla sólida inicialmente forma una fase eutéctica metaestable y superenfriada que posteriormente solidifica.⁵⁰

En la obtención de los aductos **8h**, **8i**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**, la mezcla se mantuvo en estado sólido durante el tiempo de reacción. Estas reacciones pueden explicarse por el mecanismo de difusión molecular, en el cual uno o ambos reactantes tienen una presión de vapor considerable en el estado sólido, y mediante el "grinding" se originan superficies reactivas, ya que induce la formación de tensión y defectos en las superficies. Este modelo sugiere que el vapor y la difusión superficial ayudan a la formación del nuevo sólido.²

Como se ha indicado, el método manual con el uso de mortero y su mano, induce a cambios en la temperatura sobre la reacción de **2** con los fenoles **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4h**, **4i**, **4k**

y **4l**, pero no induce la formación de BISBIAs. Estos resultados evidencian que la formación de enlaces de hidrógeno en estos aductos no es determinante para la obtención de las respectivas BISBIAs, como lo son para las reacciones de **2** con fenoles en disolución y en condiciones “solvent free” con calentamiento en baño de aceite.^{35,39}

Las estructuras de los aductos **8a**, **8c**, **8h**, **8i**, **9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l** fueron establecidas por las técnicas espectroscópicas FT-IR y RMN ¹H, y en los casos en los que fue posible, por difracción de rayos-X de monocristal. A partir de los espectros de infrarrojo se confirmó la presencia de las interacciones enlaces de hidrógeno intermolecular al observarse una banda amplia de asociación N...H-O la cual está bien documentada en la literatura⁵¹⁻⁵⁴ (tabla 4-3).

Tabla 4-3: Anchura de bandas de asociación N...H-O.

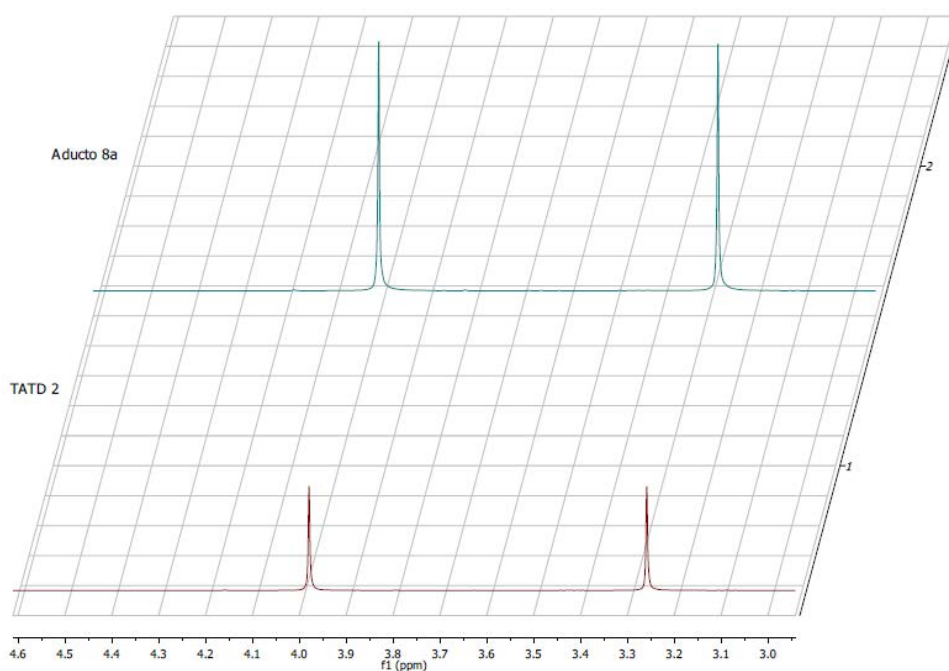
Aducto	8a	8c	8h	8i	9b
N...H-O (cm ⁻¹)	2600	2600	2610	2600 ³⁷	2610
Aducto	9d	9f	9g	9k	9l
N...H-O (cm ⁻¹)	2592	2593	2585	2685	2567

A partir de los espectros de RMN ¹H se estableció la relación estequiométrica entre el amina **2** y el respectivo fenol, siendo 1:1 en los aductos **8a**, **8c**, **8h**, y **8i**, y de 1:2 en los aductos **9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**. El resultado de la difracción de rayos-X permitió confirmar la información obtenida de las anteriores técnicas, y además, identificar otras interacciones intermoleculares presentes en los respectivos cristales.

Dado que a que la urotropina **1** al reaccionar con fenoles en disolución es capaz de formar aductos con una relación estequiométrica 1:1⁵⁵, 1:2⁵⁶, 1:3⁵⁷ y 1:4⁵⁸, se hicieron ensayos variando la relación molar de las sustancias de partida. Partiendo de relaciones molares 1:1, 1:2 y 1:4 entre **2** los fenoles **4a-l**, en los casos donde fue posible la obtención de los respectivos aductos, éstos tuvieron la misma relación estequiométrica que la obtenida usando la relación molar 1:2. Este resultado evidencia que en la obtención de aductos a partir de reacciones de **2** con fenoles usando acción mecánica a temperatura ambiente como método de activación, no hay control de estequiometría.

Por otra parte, el espectro RMN ^1H de **8a** (anexo 2), además de establecer la relación estequiométrica de 1:1 entre **2** y **4a**, muestra que los núcleos de hidrógenos en la estructura del adamanzano conservan la multiplicidad pero sufren corrimientos de los desplazamientos químicos a campo bajo de 0,02 ppm, al compararlos con el espectro de **2** (anexo 1). La figura 4-7, muestra una región de los espectros de RMN ^1H de **2** y **8a**, en ella se observa el cambio de los desplazamientos químicos causados por la formación del enlace de hidrógeno entre **2** y **4a**.

Figura 4-7: Espectros de RMN ^1H de **2** y **8a**.



A pesar de que el aducto **8a** fue obtenido como un sólido con aparentes características cristalinas, los cristales no fueron óptimos para el análisis por difracción de rayos-X, lo que no permitió usarlo como patrón para comparar parámetros cristalográficos con los demás aductos 1:1 obtenidos en esta tesis doctoral. Sin embargo, al comparar los resultados de los espectros de RMN ^1H de estos aductos 1:1 (figura 4-8 y tabla 4-4), vemos que la formación de los enlaces de hidrógeno en los aductos **8c**, **8h** y **8i** también cambian los desplazamientos químicos con respecto a **2** como sucede con **8a**. Los aductos 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-metilfenol (1/1) **8c** (anexo 7) y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol (1/1) **8h** (anexo 20), no sufren cambios significativos en los desplazamientos químicos de los hidrógenos etilénicos y

aminálicos de la estructura del adamanzano al compararlos con **8a**, lo que indica que no hay un efecto del sustituyente metilo en posición *para* al grupo hidroxilo en **8c**, y de los sustituyentes metilos y cloro en **8h**, que induzcan efectos de protección o desprotección en los núcleos vecinos. Pero, el espectro del aducto **8i**, en el cual el fenol tiene un grupo hidroxilo en posición *para* al hidroxilo que forma el puente de hidrógeno, muestra un ligero cambio en los desplazamientos químicos a campo alto de 0,18 y 0,21 ppm, (anexo 23) de los núcleos antes mencionados con respecto a **8a**. Al parecer este cambio en los desplazamientos químicos no está relacionado con el efecto inductivo de los sustituyentes sobre el anillo aromático del fenol, ya que como podemos ver en la tabla 4-4, no hay una relación directa entre los valores del *pKa* y los desplazamientos químicos de estos aductos.

Figura 4-8: Espectros de RMN ^1H de **8a**, **8c**, **8h** y **8i**.

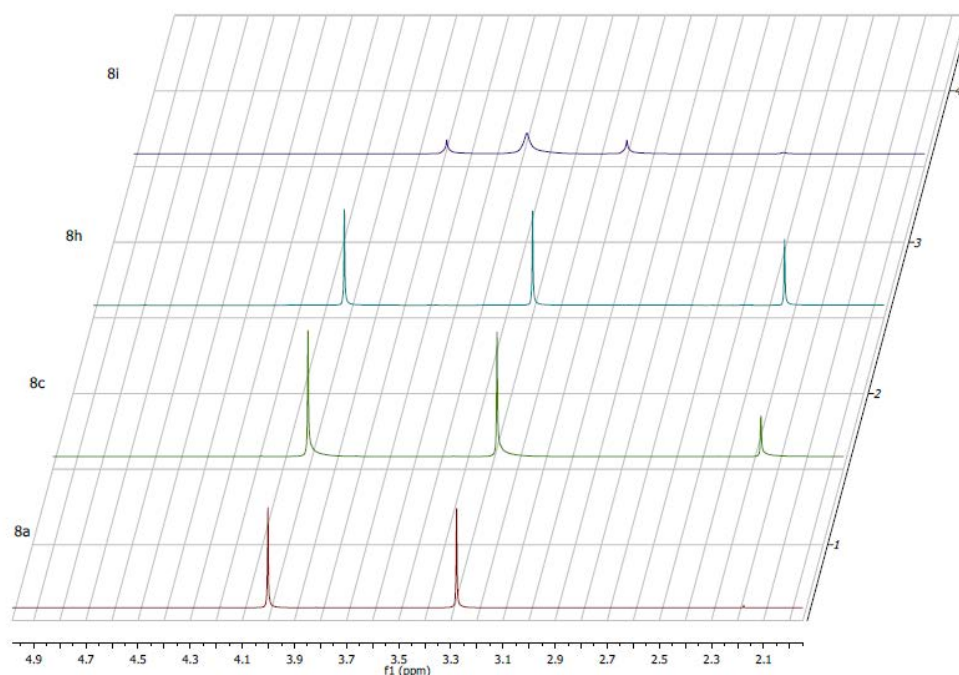


Tabla 4-4: pK_a de los fenoles **4a**, **4c**, **4h** y **4i**, y los desplazamientos químicos de los aductos (**8a**, **8c**, **8h** y **8i**).

Aducto	pK_a de 4 ⁵⁹	$\delta 1$ (ppm)	$\delta 2$ (ppm)
8a	9,99	3,28	4,00
8c	10,26	3,28	4,00
8h	9,76	3,28	4,00
8i	9,85	3,10	3,79

$\delta 1 = \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$

$\delta 2 = \text{N-CH}_2\text{-N}$

Al observar los desplazamientos químicos de los núcleos del adamantano en los aductos 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-metilfenol (1/2) **9b**, 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol (1/2) **9d** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-iodofenol (1/2) **9g** (anexos 5, 10 y 17) se evidencia los corrimientos de los desplazamientos químicos debido a la formación de los enlaces de hidrógenos, pero vemos que no sufren cambios significativos al compararlos con los del aducto **8a** (tabla 4-5). Mientras que los desplazamientos químicos de estos mismo núcleos en **9f** sufren un efecto de protección y en los aductos 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol **9k** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-nitrofenol **9l** están desplazados a campo bajo.

Tabla 4-5: pK_a de los fenoles **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4k** y **4l**, y los desplazamientos químicos de los aductos (**9b**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**).

Aducto	pK_a de 4 ⁵⁹	$\delta 1$ (ppm)	$\delta 2$ (ppm)
9b	10,29	3,26	3,99
9d	11,72	3,26	3,99
9f	9,37	3,10	3,78
9g	9,33	3,29	4,01
9k	8,28	3,34	4,06
9l	7,15	3,35	4,08

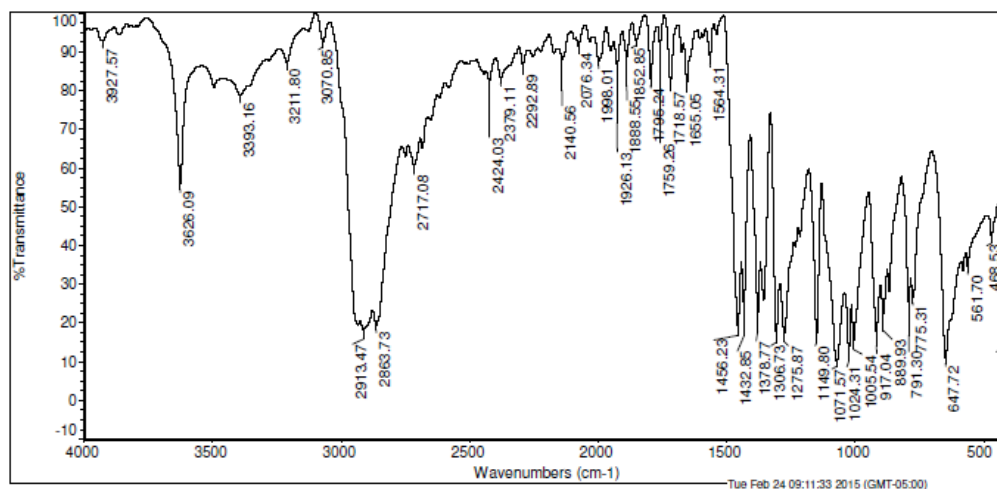
$\delta 1 = \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$

$\delta 2 = \text{N-CH}_2\text{-N}$

En un principio, a partir de los productos obtenidos de la reacción entre **2** y **4a** (**5a** y **8a**), se procedió a establecer la influencia de los grupos activantes, en la reactividad frente al

aminal **2**, y de igual forma evaluar la posición de los sustituyentes en el anillo fenólico. Inicialmente, teniendo en cuenta que la presencia de grupos alquilo en posición *orto* al hidroxilo fenólico tiene una influencia importante sobre la acidez del fenol debido al efecto estérico que éstos producen, se estudió el comportamiento de fenoles con grupos alquilo en la posición mencionada, escogiendo los fenoles 2-metilfenol **4b**, 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d** y el 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol **4t**, de este último se conoce que tiene la tendencia de inhibir la formación de enlaces de hidrógenos por los efectos estéricos ocasionados por los grupos *tert*-butilo adyacentes al hidroxilo. La figura 4-9 muestra el espectro FT-IR de la mezcla sólida de la reacción entre **2** y **4t** una vez finalizada el “grinding”, en ella se observa la banda de estiramiento O-H libre a 3626 cm^{-1} y una banda O-H asociado 3393 cm^{-1} correspondiente al fenol. De igual forma se observan las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico de los metilenos del aminal **2**, pero no se observa la banda característica de la asociación $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$, lo que confirma que usando este fenol y bajo esta metodología, tampoco se forman este tipo de interacciones.

Figura 4-9: Espectro FT-IR de la reacción entre **2** y **4t**.

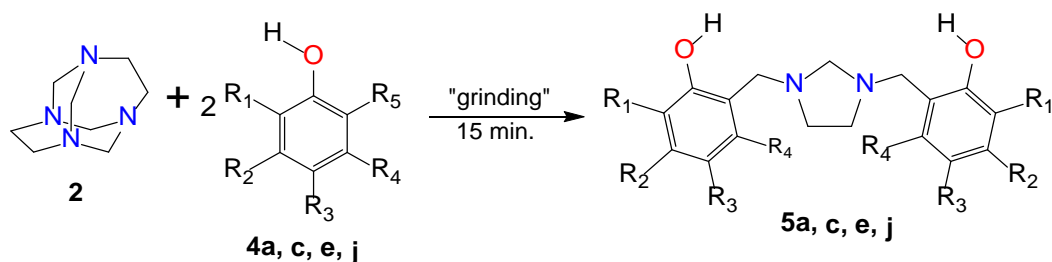


Sin embargo, cuando se usó 2-metilfenol **4b** y 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d** se obtuvieron los aductos 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-metilfenol (1/2) **9b** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol (1/2) **9d**, los cuales presentaron puntos de fusión (93° y $101\text{--}103^{\circ}\text{C}$, respectivamente) y sus espectros de FT-IR muestran una banda amplia de asociación $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$ ($3600\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$ en **9b**, anexo 5; $3637\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$ en **9d**, anexo 10). El análisis de la difracción de rayos-X de **9d** confirmó los resultados obtenidos a partir de los espectros de FT-IR y RMN ^1H (sección 4.1.2.).

Por otra parte, las reacciones de **2** con **4b**, **4d** y **4t** no condujeron a la obtención de productos de aminometilación, pero cuando se hizo reaccionar **2** con los fenoles activados **4a**, **4c** y **4j**, la trayectoria de la reacción cambia y para estos casos se formaron las correspondientes BISBIAs **5a**, **5c** y **5j** (figura 4-10). Se puede dar cuenta de estos resultados diciendo que la reacción se ve favorecida con fenoles activados y además, teniendo libres las dos posiciones *orto* al grupo hidroxilo del fenol.

Una vez establecida la influencia de los grupos activantes en el anillo fenólico sobre la reactividad de **2**, se procedió a estudiar la influencia de los halo-fenoles. A diferencia de los resultados obtenidos en esta metodología, en disolución se obtuvo las correspondientes BISBIAs a partir de los fenoles **4e**, **4f**, **4g** y **4n**³⁴. En esta tesis doctoral, solo se formó la BISBIA **5e**, mientras que con los fenoles **4f**, y **4g** se formaron los aductos 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-bromofenol (1/2) **9f** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-yodofenol (1/2) **9g**, y en los ensayos realizados con **4n**, la CCD mostró que no hay formación de BISBIA, y tampoco fue posible la obtención del correspondiente aducto. Estos resultados indican que la reacción de **2** con halo-fenoles no está favorecida por la presencia del halógeno en posición *para* al grupo hidroxilo, y en el caso de la obtención de la BISBIA **5e**, se explica con el hecho de que a pesar de que el átomo de flúor hace parte del grupo de los desactivantes, el efecto por conjugación electrónica del átomo de flúor sobre el anillo aromático favorece la reactividad en la sustitución electrofílica aromática sobre el metileno previamente activado por la formación del enlace de hidrógeno entre **2** y **4e** (ver mecanismo en la figura 1-7).

Figura 4-10: Reacción para la obtención de BISBIAs.



4a, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H

4c, R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H, R₃ = CH₃

4e, R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H, R₃ = F

4j, R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = H, R₂ = OCH₃

Los productos **5a**, **5c**, y **5e** fueron identificados por sus puntos de fusión y por sus propiedades espectroscópicas conocidas a partir de la obtención de los mismos en disolución, medio en el cual los rendimientos obtenidos (tabla 4-6) son superiores.^{35,34} Los

bajos rendimientos son causados probablemente por la temperatura que alcanza la reacción por el “grinding” manual.

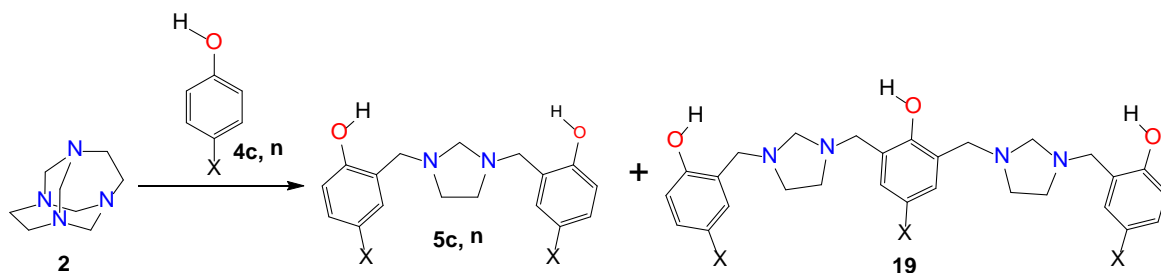
Tabla 4-6: Rendimientos de la reacción entre **2** y fenoles **4a**, **4c**, **4e** y **4j**.

Fenol	Relación	Tiempo (min.)	Δ Temperatura (°C)	Producto	Rendimiento (%)
4a	1:2	15	10,2	5a	7,22
4c	1:2	15	10,6	5c	7
4e	1:2	15	2,6	5e	4,5
4j	1:2	15	5,7	5j	11,5

Las reacciones para la obtención de las BISBIAs **5a**, **5c**, **5e** y **5j** tienen en común que todas transcurrieron con la formación de una fase líquida, observándose tres comportamientos diferentes. En el primer caso, durante el “grinding” de las sustancias de partida para la obtención de las BISBIAs **5a** y **5c**, la mezcla se funde pero finalmente vuelve a solidificar, alcanzando temperaturas máximas de 5 °C por encima de la temperatura ambiente cuando se mantuvo en fase líquida y por encima de 10 °C cuando se mantuvo en fase sólida. En el segundo caso, se observa que se obtuvo la BISBIA **5e** a pesar de que el aumento máximo de la temperatura fue de 2,6 °C siendo la más baja de la serie, sin embargo al iniciar el “grinding” en esta reacción, la mezcla sólida se funde y no vuelve a solidificar al finalizar los 15 min. de reacción, y en un tercer caso, para la obtención de la BISBIA **5j**, que se caracteriza por ser el caso más simple de una reacción mecanoquímica mediado por una fase líquida³⁰, en el cual uno de los dos reactivos de partida, en este caso el fenol **4j**, es un líquido a temperatura ambiente, y en este caso se mantuvo la fase líquida durante todo el tiempo de reacción. Estos resultados dejan en evidencia la importancia de la formación de una fase líquida para que transcurra la reacción hasta la obtención de BISBIAs, y el primer caso puede ser explicado por el mecanismo mediado por una fase líquida, el cual ya ha sido mencionado, en donde la mezcla sólida inicialmente forma una fase eutéctica metaestable y superenfriada que posteriormente solidifica⁵⁰. En el segundo caso, la reacción mediada por una fase líquida con la formación de una fase eutéctica estable, y en el tercer caso, el mecanismo mediado por una fase líquida ocurre por efectos de solubilidad.

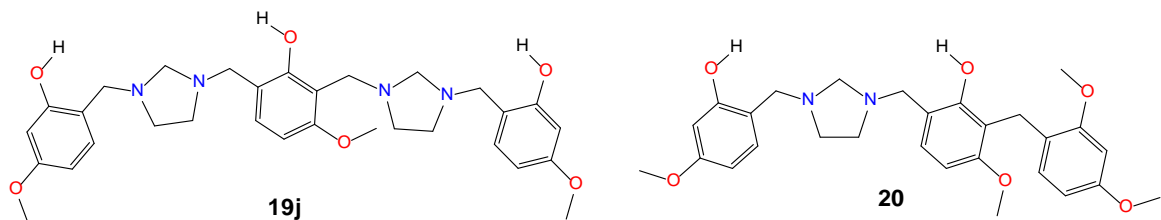
Otro resultado importante de estas reacciones, indica que no hubo formación de dímeros **19** como ocurre cuando la reacción se lleva a cabo en disolución con los fenoles 4-metilfenol **4c** y 4-clorofenol **4n**³⁴ (figura 4-11), y cuando en condiciones “solvent free” con calentamiento en baño de aceite, se usan fenoles con al menos dos posiciones activadas libres, lo cual explica los bajos rendimientos para la obtención de BISBIAs.³⁹

Figura 4-11: Reacción de **2** con los fenoles **4c** y **4n** en disolución.



Con respecto a la BISBIA **5j** obtenida a partir del amina **2** y 3-metoxifenol **4j**, fue obtenida en disolución e identificada por Quevedo en su tesis doctoral por medio de espectrometría de masas⁶⁰ como parte de una mezcla la cual no pudo ser separada. Quevedo⁶⁰ planteó que esta mezcla, además de contener la BISBIA **5j**, contiene el dímero **19j** y el compuesto **20** (figura 4-12). Dado que el resultado de la reacción bajo la metodología desarrollada en esta tesis doctoral muestra que no hubo productos de oligomerización que formara una mezcla de productos, facilitó la separación y purificación de **5j** por cromatografía en columna.

Figura 4-12: Productos de la reacción de **2** con **4j** en disolución.

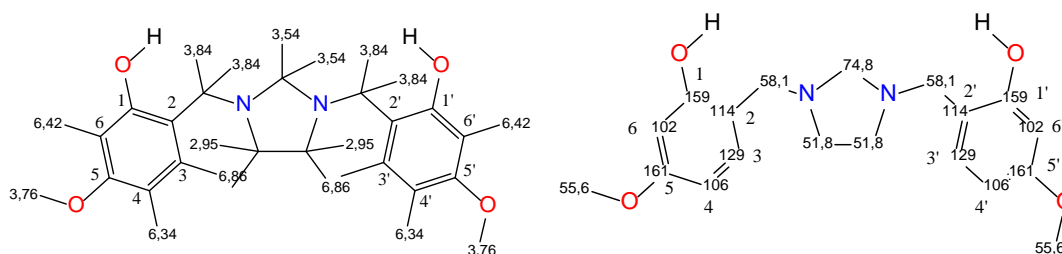


El producto **5j** identificado como 5,5'-dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difeno, un líquido muy viscoso con un rendimiento del 11,5%, el rendimiento más alto de esta serie de BISBIAs debido al doble efecto activante sobre la misma posición en el anillo aromático que ejercen el grupo hidroxilo y metoxilo. Para la elucidación estructural de **5j**, se realizaron experimentos de RMN ¹H, ¹³C y los bidimensionales HMQC y HMBC. En primer lugar, el

espectro RMN ^1H (anexo 24) muestra la presencia del anillo imidazolidínico con las señales singuletes a campo alto 2,95 y 3,54 ppm, con integrales para cuatro y dos protones, respectivamente, una señal singulete para los metilos del grupo metoxilo a 3,76 ppm integrando para seis protones y una señal singulete a 3,84 ppm asignado a los hidrógenos bencílicos (ArCH_2) (figura 4-13). El espectro de RMN ^1H muestra tres señales aromáticas que integran para tres protones en cada anillo aromático de acuerdo con la *o*-aminometilación del fenol resultando en un sistema de espín AMX, de tal manera que presenta un doble doblete a 6,34 ppm, correspondiente al H marcado en la figura 4-13 como $\text{H}_{4-4'}$, la primera constante de acoplamiento (8,4 Hz) se origina por el acoplamiento entre éste y el H en posición *orto* con desplazamiento químico de 6,86 ppm y marcado como $\text{H}_{3-3'}$ el cual origina un doblete, y la segunda constante de acoplamiento (2,4 Hz) con el H en posición *meta*, el cual muestra un doblete con desplazamiento químico de 6,42 ppm y marcado como $\text{H}_{6-6'}$.

El espectro de RMN ^{13}C (anexo 24) presenta 10 señales equivalentes a 10 átomos de C diferentes. La primera señal a campo alto, 51,8 ppm corresponde a los carbonos del puente etilénico del anillo imidazolidínico; la señal a 55,6 corresponde con el carbono unido al oxígeno del grupo metoxilo marcado; la señal a 58,1 corresponde con los carbonos bencílicos y la señal a 74,8 que corresponde al carbono aminálico. Finalmente, entre 102 ppm y 161 ppm se observan las señales de los átomos de carbono aromáticos.

Figura 4-13: Estructura y asignación de los desplazamientos RMN ^1H y ^{13}C de **5j**.



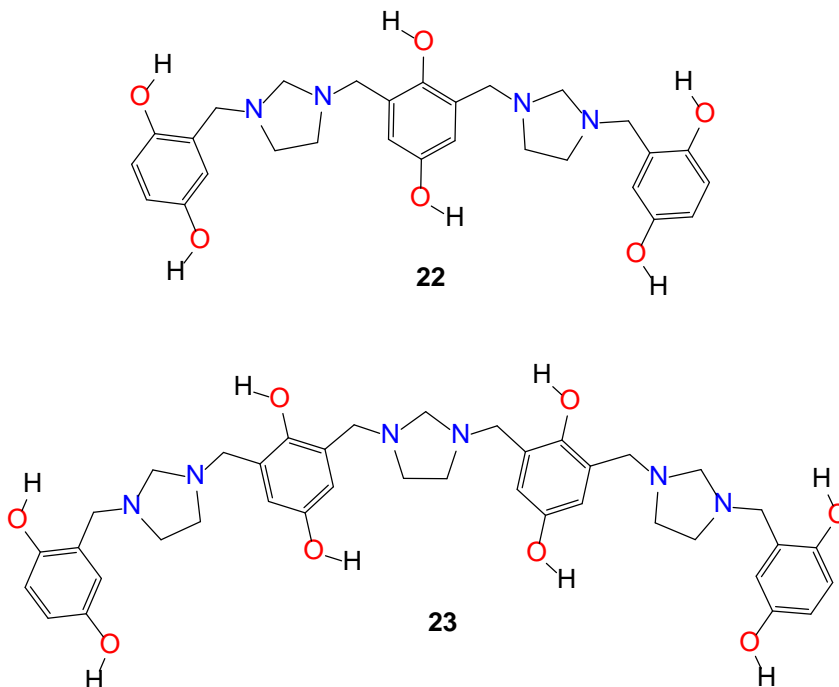
En la tabla 4-7 se muestra que los resultados mostrados por los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C son respaldados por los experimentos HMQC (anexo 26) y HMBC (anexo 27). Adicionalmente, la correlación heteronuclear entre el carbono C5-5' (161 ppm) y los hidrógenos H3-3' (6,86 ppm), H6-6' (6,42 ppm) y los H del grupo metoxilo (3,76 ppm) confirma la *o*-regioselectividad al grupo hidroxilo en la reacción y no al grupo metoxilo.

Tabla 4-7: Asignación de las señales basados en los resultados de los experimentos de RMN unidimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensionales (HMQC y HMBC).

δ RMN ^{13}C	HMQC	HMBC
51,58 (N-CH ₂ -CH ₂ -N)	2,95 (N-CH ₂ -CH ₂ -N)	3,54 (N-CH ₂ -N)
55,6 (O-CH ₃)	3,76 (O-CH ₃)	
58,1 (CH ₂ -Ar)	3,84 (CH ₂ -Ar)	3,54 (N-CH ₂ -N) - 2,95 (N-CH ₂ -CH ₂ -N)
74,8 (N-CH ₂ -N)	3,54 (N-CH ₂ -N)	3,84 (CH ₂ -Ar) - 295 (N-CH ₂ -CH ₂ -N)
102 (C6-6')	6,42 (H6-6')	6,34 (H4-4')
106 (C4-4')	6,34 (H4-4')	6,42 (H6-6')
114 (2-2')		3,84 (CH ₂ -Ar)
129 (C3-3')	6,86 (3-3')	3,84 (CH ₂ -Ar)
159 (C1-1')		6,86 (3-3') - 6,42 (H6-6') - 384 (CH ₂ -Ar)
161 (C5-5')		6,86 (3-3') - 6,42 (H6-6') - 376 (O-CH ₃)

De la reacción de **2** con **4i** se conoce que en disolución usando acetona como disolvente se obtuvo el ya mencionado aducto **8i**, y usando una mezcla de etanol-agua se identificó, por la técnica MALDI-TOF,⁶⁰ el dímero **21** y el trímero **22** de bencilimidazolidina (figura 4-14). En esta reacción se espera que se obtenga el producto de aminometilación, ya que el fenol **4i** tiene cuatro posiciones igualmente activadas; sin embargo, la reacción bajo la metodología usada en esta tesis doctoral condujo a la obtención de **8i**.

Con la finalidad de evaluar el efecto estérico producido por fenoles *meta* sustituidos, en la reacción de **2** con el fenol **4h** se obtuvo el aducto **8h**. Cabe recordar que a partir de estos reactivos, se produce la respectiva BISBOA **6h** cuando la reacción es llevada a cabo en disolución³⁴ y la BISBIA **5h** en condiciones “solvent free” con calentamiento en baño de aceite pero con exceso del fenol.³⁹

Figura 4-14: Productos de la reacción entre **2** y **4i** en disolución.

Finalmente, la reacción de **2** con los fenoles **4k** y **4l** se usó para evaluar el efecto del grupo nitro como grupo electro-atrayente. La reacción con estos fenoles condujo a la obtención de los aductos 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol (1/2) **9k** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-nitrofenol (1/2) **9l**, y no a la obtención de las correspondientes BISBIAs. El comportamiento de estos fenoles se debe a que son desactivantes del anillo aromático, lo que afecta el paso de la sustitución electrofílica aromática.

4.1.1. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol (1/1) **8h**.

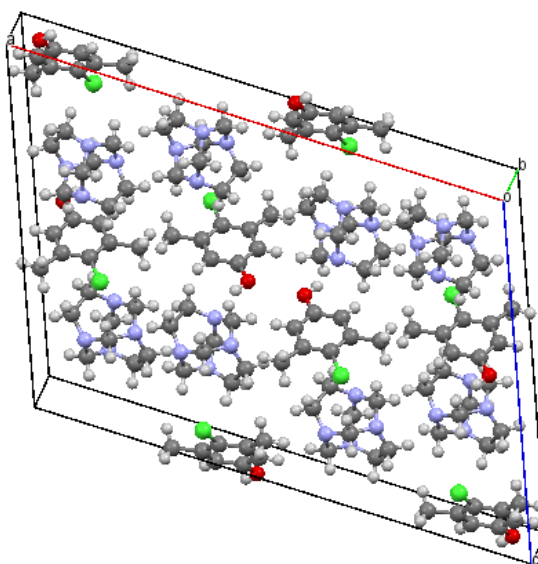
Los ensayos de recristalización permitieron la obtención de monocristales adecuados para el análisis por difracción de rayos-X del aducto **8h**.⁶¹ La difracción de rayos-X revela que el aducto cristaliza formando una celda unitaria centradas en dos caras que contiene ocho moléculas del amina **2** y ocho moléculas de fenol **4h**, 243 átomos, en un sistema cristalino tipo monoclinico con un grupo espacial C2/c, lo que indica que cuenta con un eje de

simetría C_2 en el interior de la celda cristalina y un plano de deslizamiento a lo largo del eje c de la misma. Los parámetros cristalinos de **8h** y una gráfica de la celda unitaria pueden verse en la tabla 4-8 y en la figura 4-15.

Tabla 4-8: Parámetros de la celda cristalina del aducto **8h**.

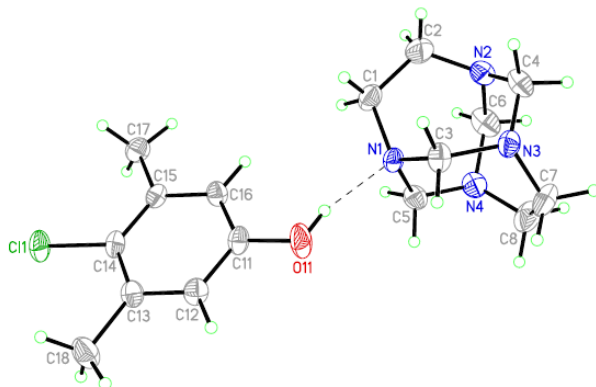
Longitud de las aristas Å					
a	25,60	b	7,53	c	18,23
Ángulos de celda					
α	90°	β	111.08°	γ	90°

Figura 4-15: Celda unitaria del cristal **8h**.



La unidad asimétrica de la estructura cristalina de **8h** contiene una molécula del aminor **2** y una molécula del fenol **4h** unidos a través del enlace de hidrógeno O-H ...N, formando un "graph set motif" D^{62} (figura 4-16). Al comparar los parámetros geométricos de la estructura del adamanzano del aducto **8h** con el aminor **2**, se observa que el ángulo de torsión entre los enlaces N-C-C-N difiere ligeramente, en el aducto **8h** con valores de 10,4° y -9,0°, mientras que en el aminor **2** es de 0,0° (grupo puntual D_{2d}).

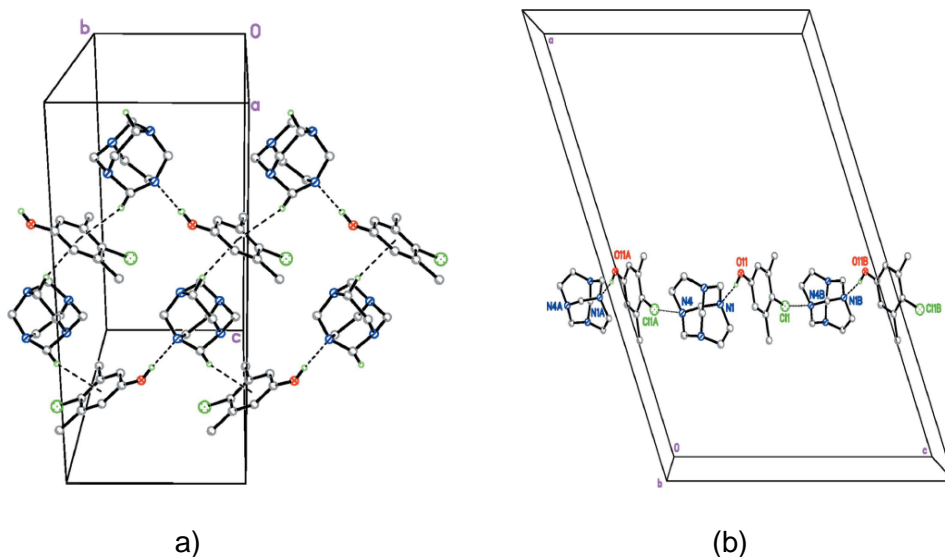
Figura 4-16: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol **8h** (50% de probabilidad de los elipsoides).



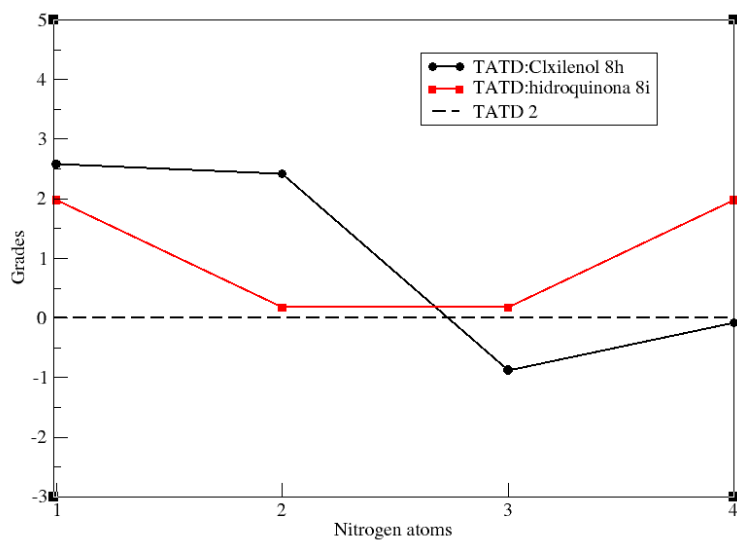
En el empaquetamiento del cristal, además del enlace de hidrógeno que une las moléculas **2** y **4h**, la estructura cristalina está estabilizada por otras interacciones intermoleculares más débiles. Interacciones intermoleculares C-H... π forman una estructura supramolecular en dos dimensiones en el plano *bc* del cristal (figura 4-17a). Adicionalmente, hay un contacto corto (N4...Cl1, 3,1680 Å), uniando las moléculas formando una cadena en zig-zag a lo largo del eje *c* (figura 4-17b).

El resultado del análisis de difracción de rayos-X de **8h** fue comparado con los datos previamente publicados del aducto **8i** obtenido en disolución.³⁷ La difracción de rayos-X muestra que el enlace de hidrógeno formado en **8h** causa una mayor deformación en los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno que en **8i**, pero no induce cambios importantes en los desplazamientos químicos de RMN con respecto a **8a** (tabla 4-4).

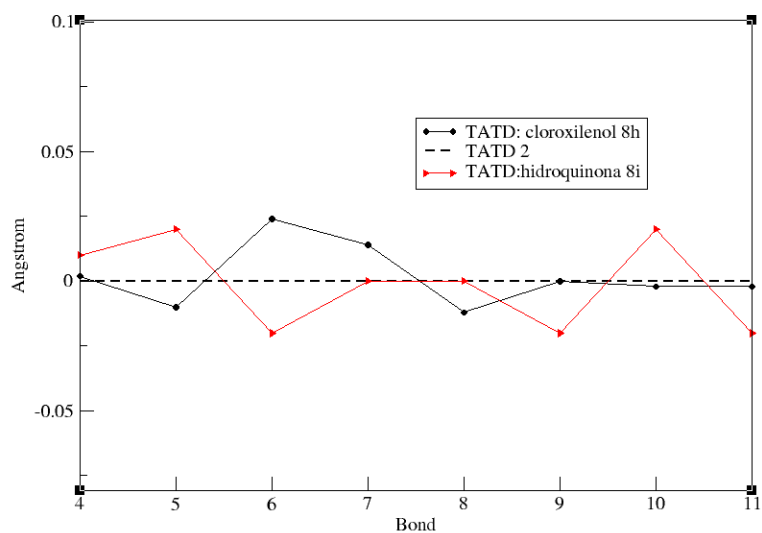
Figura 4-17: Empaquetamiento cristalino del aducto **9d**. a) Interacciones C-H... π intermoleculares entre **2** y **4h** paralelo al plano *b* y *c*, b) Contactos cortos N...Cl a lo largo del eje *c*.



La figura 4-18 muestra la diferencia en grados entre los aductos (**8h** y **8i**) y **2**, con respecto a la sumatoria de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógenos. El resultado indica que al comparar la geometría y la hibridación entre **8h** y **8i**, en **8h** los átomos de nitrógeno que no hacen parte del enlace de hidrógeno tienen una mayor tendencia a la planaridad y el átomo de nitrógeno donador (N3) tiene una mayor hibridación sp^3 . Adicionalmente, los resultados de la distancia $O\cdots N$ entre **8h** y **8i** (2.752 Å y 2.767 Å, respectivamente) y el acercamiento del ángulo $O-H\cdots N$ a la linealidad, 165° en **8h** y 156° en **8i**, muestran que el enlace de hidrógeno en **8h** está más fortalecido que en **8i**. Este comportamiento está de acuerdo con los valores del *pka* de los fenoles de partida **4h** y **4i**, teniendo el primero mayor acidez. Por otro lado, la figura 4-19 muestra que en el aducto **8i** posee más enlaces N-C deformados que en **8h** al compararlos con el aminorado **2**, esto se debe a que en la estructura cristalina del aducto **8i**, cada molécula del aminorado está unido a dos moléculas del correspondiente fenol **4i** por interacciones enlace de hidrógeno (figura 4-20).

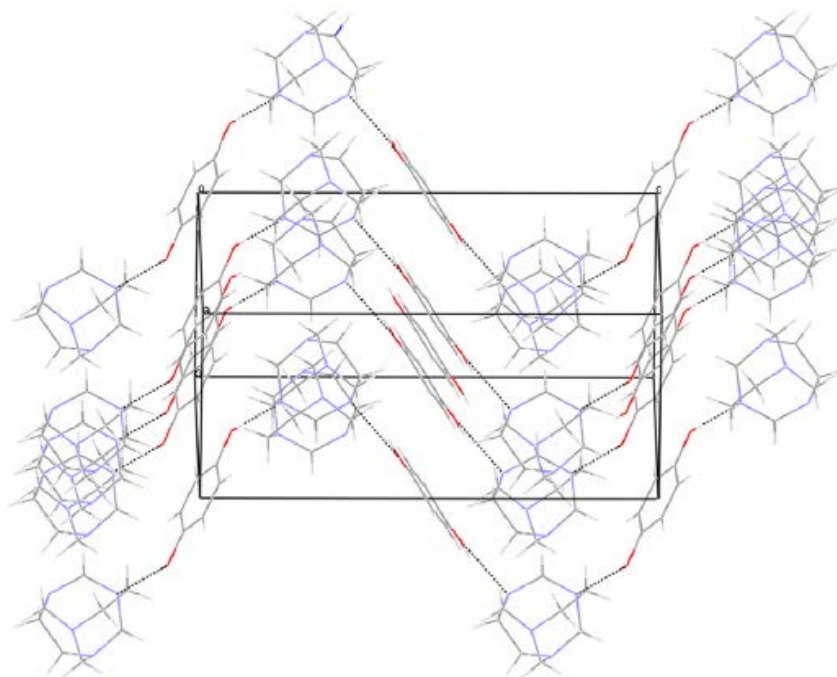
Figura 4-18: Diferencia de la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógenos entre los aductos (**8h** y **8i**) y **2**.

1	2	3	4
N1	N2	N3	N4

Figura 4-19: Diferencia de las distancias de enlace entre los aductos (**8h** y **8i**) y **2**.

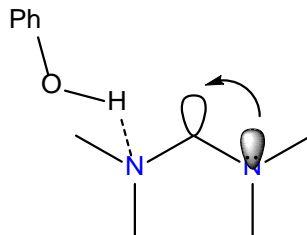
4	5	6	7	8	9	10	11
C4-N3	N3-C3	C3-N1	N1-C5	C5-N4	N4-C6	C6-N2	N4-C8

Figura 4-20: Empaquetamiento del cristal en el aducto **8i**.



Además, la figura 4-19 muestra la diferencia de las distancias de enlace al comparar la estructura adamanzano en cada aducto (**8h** y **8i**) y la del aminal **2** libre. La gráfica muestra los enlaces aminálicos entre los punto 4 y 10 de la recta horizontal y se puede notar que la formación del enlaces de hidrógeno causa el alargamiento y reducción en los enlaces entre los miembros C-N-C en los puntos 5-6 para **8h** y 5-6 y 9-10 para **8i**, evidenciando la presencia de efectos anoméricos por la interacción entre el par electrónico libre del nitrógeno y un orbital de antienlace C-N (figura 4-21). La figura 4-19, muestra que no hay diferencias significativas entre los efectos anoméricos de **8h** y **8i**, sin embargo, la estructura del adamanzano **8i** está más deformada debido a la presencia de los dos enlaces de hidrógeno.

Figura 4-21: Esquema del efecto anomérico entre los enlaces C-N-C.



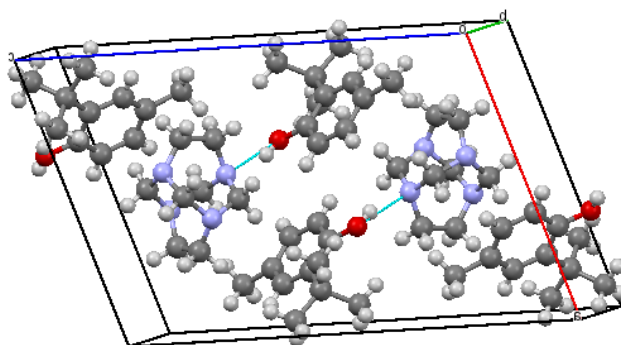
4.1.2. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol (1/2) **9d**.

El análisis de la difracción de rayos-X de **9d** revela que el aducto cristaliza formando una celda unitaria simple que contiene dos moléculas del amina **2** y cuatro moléculas de 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d**, 168 átomos, en un sistema cristalino tipo monoclinico con un grupo espacial $P2/c$, lo que indica que cuenta con un eje de simetría C_2 en el interior de la celda cristalina y un plano de deslizamiento a lo largo del eje c de la misma. Los parámetros cristalinos de **9d** y gráficas de la celda unitaria pueden verse en la tabla 4-9 y en la figura 4-22.

Tabla 4-9: Parámetros de la celda cristalina del aducto **9d**.

Longitud de las aristas Å					
a	11,47	b	7,677	c	17,22
Ángulos de celda					
α	90°	β	108.16°	γ	90°

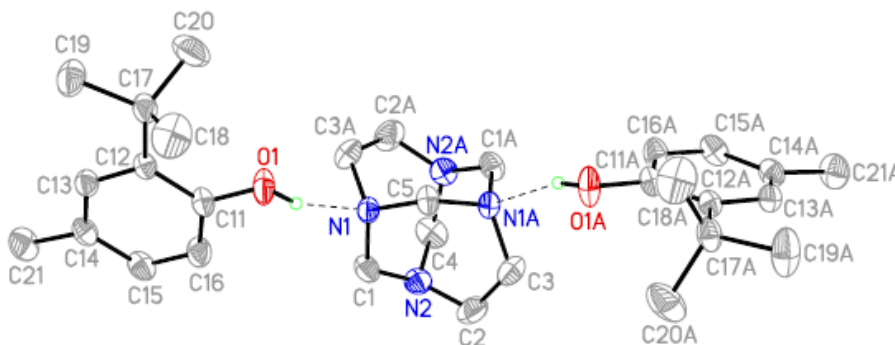
Figura 4-22: a) Enlaces de hidrógeno intermoleculares en el cristal de **9d**.



La unidad asimétrica de la estructura cristalina de **9d** está representada por la mitad del aducto el cual involucra una molécula de **4d**, la otra mitad es generada por un eje de rotación de segundo orden, lo cual hace que los dos enlaces de hidrógeno tengan las mismas características (figura 4-23). La distancia $O \cdots N$ del enlace de hidrógeno (2,853 Å)

es más larga al compararla con los observados en otros aductos como el ya mencionado aducto TATD-hidroquinona 1/1 **8i** (2,767 Å), TATD-4-nitrofenol 1/2 **9i** (2,667 Å) y los obtenidos en esta tesis TATD-4-bromofenol 1/2 **9f** (2,705 Å), TATD-4-cloro-3,5-dimetilfenol 1/1 **8h** (2,752 Å), TATD-4-yodofenol 1/2 **9g** (2,741 Å) y TATD-3-nitrofenol 1:2 **9k** (2,722 y 2,711 Å). Este comportamiento se atribuye a la baja acidez de **4d** que se origina debido al impedimento estérico ocasionado por el grupo *tert*-butil adyacente al hidroxilo.

Figura 4-23: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol **9d** (50% de probabilidad de los elipsoides).



Los parámetros geométricos de la estructura del adamanzano en **9d** están ligeramente distorsionados al compararlos con la estructura de **2**.⁶³ El ángulo diedro del fragmento N-CH₂-CH₂-N en **9d** es de -0,8°, mientras que en el amina libre es de 0,0°. De igual manera, la difracción de rayos-X revela un posible efecto anomérico que involucra el fragmento N1-C1-N2 el cual es un factor importante para definir los parámetros estructurales de **9d**. En la tabla 4-10a se observa que la distancia N1-C1 (1,4761 Å) es más larga que la del enlace N2-C1 (1,4517 Å), posiblemente ocasionado por la interacción entre el par electrónico libre del N2 y el orbital de antienlace de N1-C1. De igual manera, este efecto genera un ligero cambio sobre la hibridación del átomo N2, la suma de los ángulos alrededor de este átomo de nitrógeno muestran un mayor carácter sp² al pasar de 342,32° del amina **2** a 344,17° en el aducto **9d** (tabla 4-10b).

Tabla 4-10: a) Longitudes de enlace N-C en **9d** y b) ángulos de enlace C-N-C en **9d**.

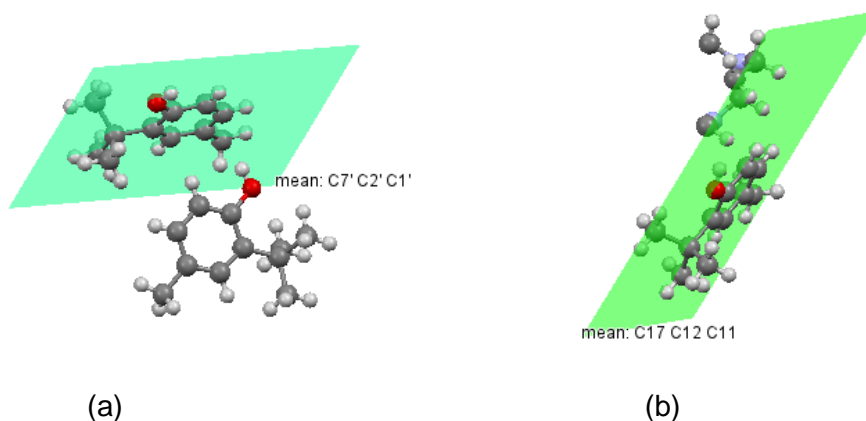
Longitud de enlace (Å)					
N1-C5	N1-C3A	N1-C1	N2-C1	N2-C2	N2-C4
1,468	1,4694	1,4761	1,4517	1,456	1,4615

a)

Ángulos de enlace (°)					
C1-N1-C5	C1-N1-3A	C5-N1-3A	C2-N2-C1	C2-N2-C4	C1-N2-C4
114,7	114	113,7	114,4	114,4	115,3

b)

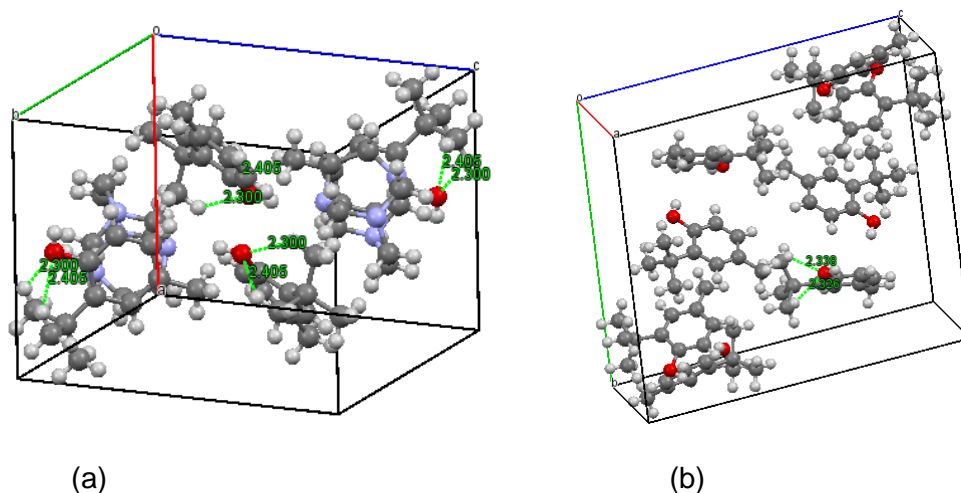
Con respecto a la conformación de las dos unidades de 2-*tert*-butil-4-metilfenol en **9d**, hay una deformación del ángulo diedro entre los enlaces C16-C11-O1-H1 (figura 4-24, la numeración corresponde con la figura 4-14) al compararlo con la estructura cristalina de **4d**, en el cual la unidad asimétrica está constituida por un dímero. Los ángulos diedros C16-C11-O1-H1 de las dos unidades del dímero son 0,73° y -0,36° mientras que en la estructura cristalina de **9d** cambia a 17,96° causado por la formación del enlace de hidrógeno.

Figura 4-24: Unidades asimétricas de las estructuras cristalinas de a) **4d** y b) **9d**.

Por otra parte, la figura 4-25 muestra que la conformación del grupo *tert*-butilo en **4d** no sufre cambios importantes al formarse **9d**, ya que los tres grupos metilos conservan las conformaciones syn clinal, -syn clinal y antiperiplanar con respecto al enlace C11-O1. Esta conformación en **4d** y **9d** se mantiene gracias a las interacciones de enlace de hidrógeno

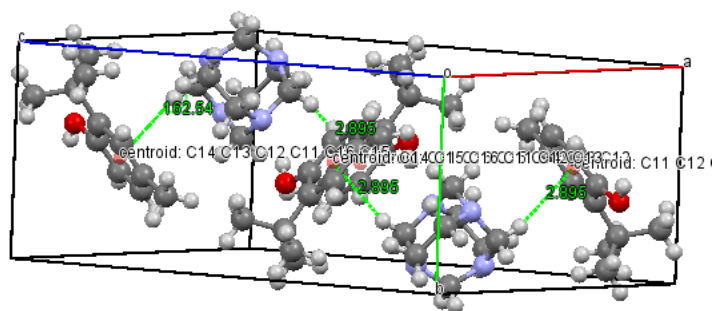
no-convencional intramoleculares C18-H18B...O1 y C20-H20A...O1, donde el oxígeno actúa como un donar bifurcado del enlace (figura 4-25 a y b).

Figura 4-25: a) Interacciones C-H...O intramoleculares en el cristal de **9d**, b) Interacciones C-H...O intramoleculares en la estructura cristalina de **4d**.



Además de las interacciones tipo enlace de hidrógeno intermoleculares, hay otra interacción que permiten el crecimiento y empaquetamiento de la supramolécula en el cristal **9d**. Es así, como interacciones enlace de hidrógeno no-convencional del tipo C-H... π entre C1-H1A en **2** y el anillo aromático (distancia H... π 2,90 Å), permiten el crecimiento del cristal a lo largo del eje *a* de la celda cristalina (figura 4-26).

Figura 4-26: Interacciones C-H... π intermoleculares a lo largo del eje *a* en el cristal de **9d**



4.1.3. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-bromofenol (1/2) 9f.

La difracción de rayos-X revela que el aducto 9f⁶⁴ cristaliza formando una celda unitaria centrada en las caras, en un sistema cristalino ortorrómbico, con un grupo espacial *Fdd2*, el cual contiene 13 moléculas d 2 y 16 moléculas de 4f, 572 átomos (figura 4-27). El estudio muestra que 9f está constituido por una unidad asimétrica que involucra media molécula de 2 con una molécula de 4f, la otra mitad se genera por un eje de rotación de segundo orden, manteniendo las tres moléculas unidas a través de enlaces de hidrógeno (figura 4-28). Con respecto al enlace de hidrógeno, la tabla 4-11 muestra los valores del *pKa* de los fenoles 4d, 4f-i, 4k y 4l, y las distancias O...N, los ángulos O-H...N y las longitudes de los enlaces C-O encontrados en el análisis de la difracción de rayos-X de los aductos 8h, 8i, 9d, 9f, 9g, 9k y 9l. A partir de esta tabla se concluye que el aducto 9f posee el enlace de hidrógeno más fuerte de esta serie al tener una reducción importante de la distancia O...N y de la longitud del enlace C-O, incluso posee la distancia O...N más corta de la serie que incluye fenoles con sustituyentes como el grupo nitro (-NO₂) en la posición *meta* y *para* al grupo hidroxílico, a pesar de que éstos posean los *pKa* más bajos de la serie, y por lo tanto, los más ácidos.

Figura 4-27: Celda unitaria del aducto 9f.

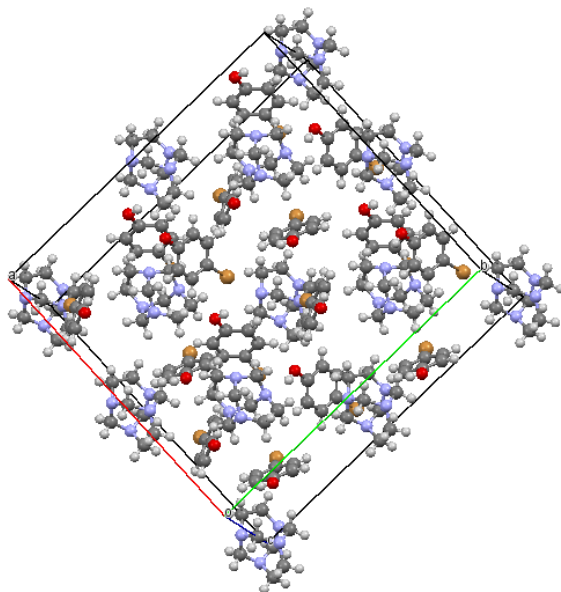


Figura 4-28: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1.^{3,8}]dodecano-4-bromofenol **9f** (50% de probabilidad de los elipsoides).

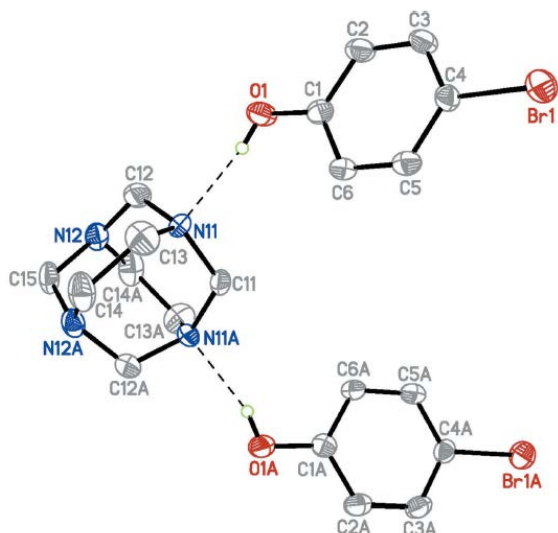


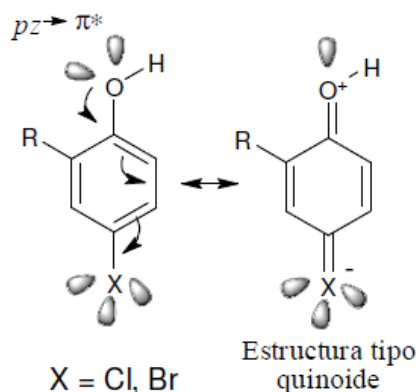
Tabla 4-11: pK_a de los fenoles **4d**, **4f**, **4g**, **4h**, **4i**, **4k** y **4l** y distancias O...N, ángulos O-H...N y longitud C-O de los aductos **8h**, **8i**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**.

Aducto	pK_a 4	Distancia O...N (Å)	Ángulo O-H...N (°)	Longitud del enlace C-O (Å)
9l	7,15	2,711	156	1,320
9k	8,28	2,722 - 2,711	170-164	1,353-1,360
9g	9,33	2,741	154	1,361
9f	9,37	2,705	158	1,355
8h	9,76	2,752	165	1,356
8i	9,85	2,767	156	1,367
9d		2,853	161	1,376

Esta importante reducción de la distancia O...N y C-O puede ser explicada a partir de los estudios computacionales llevados a cabo por Zierkiewicz y colaboradores^{65,66} los cuales usando los métodos MP2 y DFT B3LYP permitieron establecer que los sustituyentes cloro y bromo en posición *para* al hidroxilo en fenoles provocan un acortamiento de los enlaces

C-O y C-C debido a la contribución de estos halógenos hacia una estructura tipo quinoide por efecto de resonancia (efecto mesomérico) y a la vez un fenómeno de electrodonación a partir del orbital p_z sobre el átomo de oxígeno a los orbitales antienlazantes π^* que actúan como aceptores dentro de los anillos aromáticos (figura 4-29).

Figura 4-29: Efecto de resonancia de los sustituyentes halogenados en anillos aromáticos.



La tabla 4-12 nos confirma que de esta serie de aductos, los aductos **9f** y **9i** presentan los enlaces C1-O, C2-C3 y C5-C6 (numeración de acuerdo con la figura 4-28) acortados al compararlos con los respectivos enlaces del fenol **4a** confirmando el efecto antes mencionado del átomo de bromo sobre el anillo aromático de la estructura fenólica en **9f**, el cual aumentaría la acidez del fenol fortaleciendo el enlace de hidrógeno. En el aducto **8h** a pesar de que posee una distancia O...N relativamente corta y por lo tanto un enlace de hidrógeno relativamente fuerte, la presencia de los metilos adyacente al átomo de cloro, minimiza este efecto debido al efecto electro-donor de los dos grupos.

Este efecto del átomo de bromo sobre el anillo aromático del fenol causa una mayor polarización del enlace de hidrógeno intermolecular en **9f** induciendo también una mayor polarización de la estructura del adamantano.

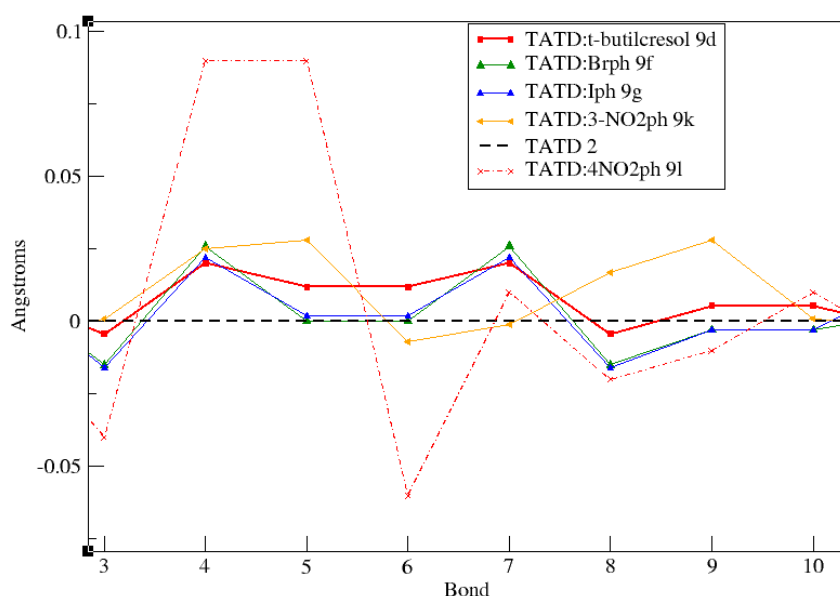
Tabla 4-12: Distancia C-O y C-C de **4a** y de los aductos **8h**, **8i**, **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**. (La numeración corresponde a la posición de los átomos de la estructura del 4-bromofenol en **9f**, figura 4-17)

Aducto	C1-O	C1-C2	C2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-C6	C6-C1
4a	1,353	1,390	1,390	1,392	1,386	1,390	1,390
9l	1,320	1,399	1,378	1,399	1,377	1,379	1,416
9k	1,360	1,394	1,384	1,388	1,376	1,389	1,400
9g	1,361	1,397	1,381	1,398	1,382	1,401	1,395
9f	1,355	1,388	1,380	1,381	1,384	1,380	1,393
8h	1,356	1,391	1,388	1,396	1,391	1,397	1,393
8i	1,367	1,387	1,380	1,376	1,387	1,380	1,376
9d	1,376	1,409	1,402	1,396	1,387	1,387	1,392

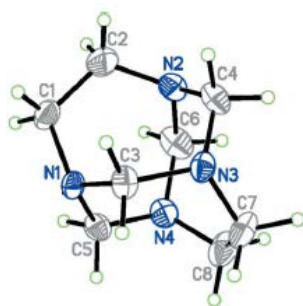
La figura 4-30 muestra la diferencia de las distancias de enlace entre **2**⁶³ y la estructura del adamanzano en los aductos 1/2 **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l** (medidos en Å, recta vertical). En la gráfica los punto 3 al 10 de la recta horizontal corresponden a los enlaces C-N-C, en ella se puede notar el alargamiento y reducción de estos enlaces con respecto al amina **2**, dando muestra de la presencia de efectos anoméricos, específicamente en los puntos 3-4 (**9d**, **9f**, **9g** y **9l**), 5-6 (**9k** y **9l**) y 7-8 (**9d**, **9f**, **9g** y **9l**) notándose una ligera afectación en **9f** al compararlo con **9d** y **9g**.

La suma de los ángulos de enlace alrededor de cada uno de los átomos de nitrógeno en el TATD **2** es de 342,32°, lo que indica que los ángulos de enlace C-N-C difieren del valor normal para un ángulo de enlace 109,4° en una geometría tetraédrica, con una diferencia con respecto a este valor de 5,6° y 4,26°, Indicio de que los grupos enlazados a los átomos de N adoptan una geometría cercana a la planaridad, hecho que implica tensión sobre los metilenos aminalícos. En la serie de los aductos antes mencionados, este valor cambia como consecuencia de la formación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares.

Figura 4-30: Diferencia de las distancias de enlace entre **2** y **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l** (medidos en Å).



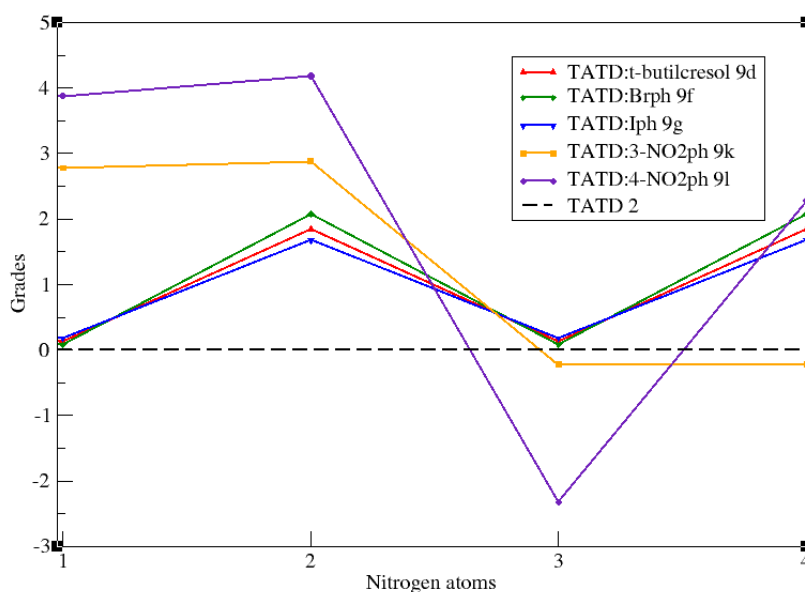
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
N1-C1	C1-C2	C2-N2	N2-C4	C4-N3	N3-C3	C3-N1	N1-C5	C5-N4	N4-C6	C6-N2	N4-C8	C8-C7	C7-N3



La figura 4-31 muestra la diferencia de la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno entre **2** y los aductos cristalinos 1/2 formados a partir de éste. Los puntos más bajos de la gráfica corresponden a los átomos de nitrógenos aceptores de los enlaces de hidrógeno, en ella se observa que **9l** posee el átomo de nitrógeno que sufre la mayor deformación de los ángulos de enlace hacia una geometría más tetraédrica ($2,32^\circ$ por debajo de **2**) debido a la protonación del nitrógeno por la transferencia del hidrógeno desde el oxígeno fenólico.⁴⁹

Los resultados de la difracción de rayos-X de los aductos formados a partir de **2** nos muestran que hay un aumento en los ángulos C-N-C con respecto a la geometría tetraédrica entre 3,8° y 6,7° indicando la presencia de metilenos aminólicos con una mayor tensión angular que en **2** (figura 4-31). Con respecto a **9f**, se puede observar que la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno donadores del enlace de hidrógeno no presenta un cambio significativo, conservando estos átomos una hibridación cercana a la de **2** (punto 2 en eje horizontal). Sin embargo, hay una mayor deformación de la estructura de **9f** frente a **9g** observado en los respectivos valores de los nitrógenos libres del enlace de hidrógeno de cada estructura, lo que permite concluir que la formación de una estructura tipo quinoide en los anillos aromáticos de **9f** por efecto de la presencia del átomo de bromo en posición *para* al grupo hidroxilo, induce a una mayor polarización de lo esperado en la estructura del adamanzano.

Figura 4-31: Diferencia de la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno entre **2** y **9d**, **9f**, **9g**, **9k** y **9l**.

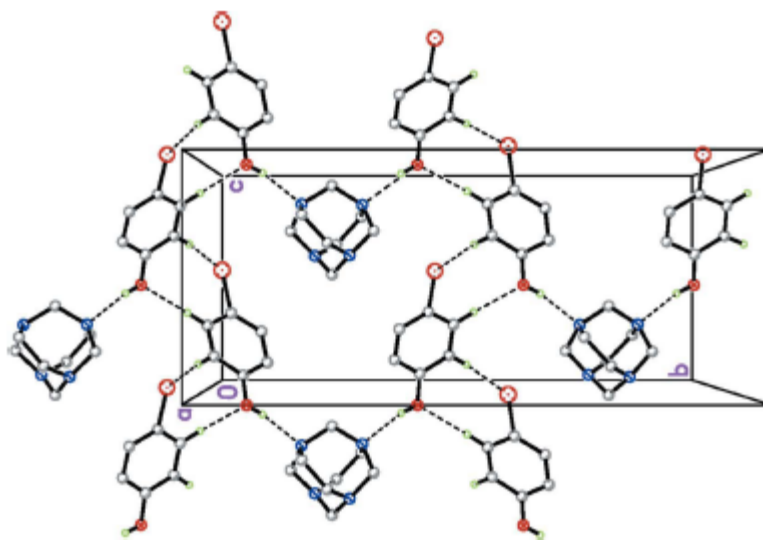


1	2	3	4
N1	N2	N3	N4

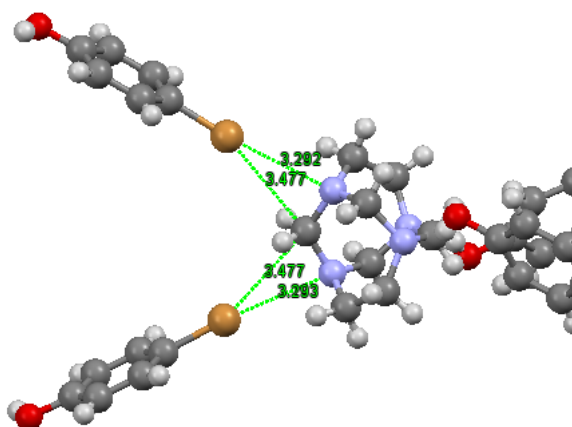
Por otra parte, además de las interacciones enlace de hidrógeno, en la estructura cristalina de **9f** hay otras interacciones que, aunque son más débiles, permiten el crecimiento de la estructura supramolecular. La figura 4-32a muestra el empaquetamiento del cristal del aducto **9f**, en él se observa interacciones tipo enlace de hidrógeno no convencional C-

H...O (distancia $D\cdots A$ 3,347 Å) y C-H...Br (distancia $D\cdots A$ 3,833 Å) formando una estructura supramolecular bidimensional paralela al plano bc de la celda cristalina. Además en la figura 4-32b se observa como el átomo de bromo está comprometido como un aceptor de densidad electrónica en dos contactos cortos Br...N (3,292 Å) y C...Br (3,477 Å).

Figura 4-32: a) Empaquetamiento del cristal del aducto **9f** en el cual se observa el crecimiento del cristal a lo largo del eje c de la celda cristalina. b) Interacciones Br...N y C...Br en el cristal del aducto **9f**.



a)

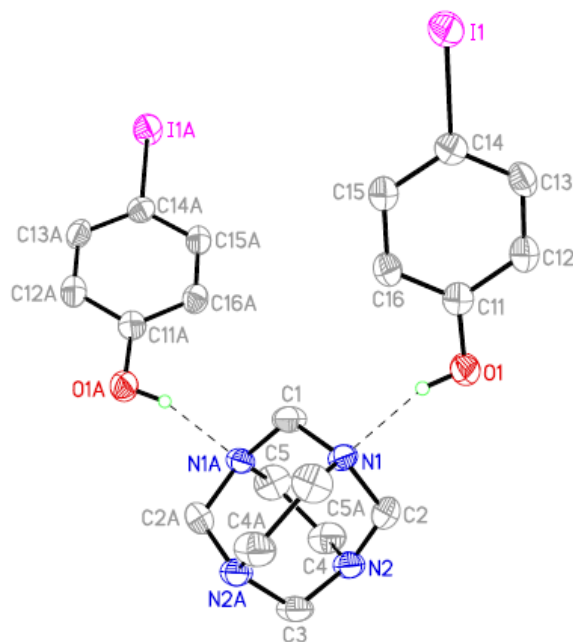


b)

4.1.4. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-yodofenol (1/2) **9g**

El producto obtenido de la reacción entre **2** y **4g** es un aducto cristalino **9g**. El estudio por difracción de rayos-X del cristal del aducto **9g** revela que es isoestructural con el del aducto **9f**, ambos cristalizan con un grupo espacial *Fdd2* y presentan el mismo tipo de interacciones intermoleculares. La unidad asimétrica comprende media molécula del amina **2** y una molécula de **4g**, unidos por medio de un enlace de hidrógeno intermolecular O-H...N (distancia O...N, 2,741 Å; ángulo O-H...N, 154°). La estructura completa del aducto **9g** se genera por un eje de rotación de segundo orden (figura 4-33).

Figura 4-33: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-yodofenol **9f** (50% de probabilidad de los elipsoides).

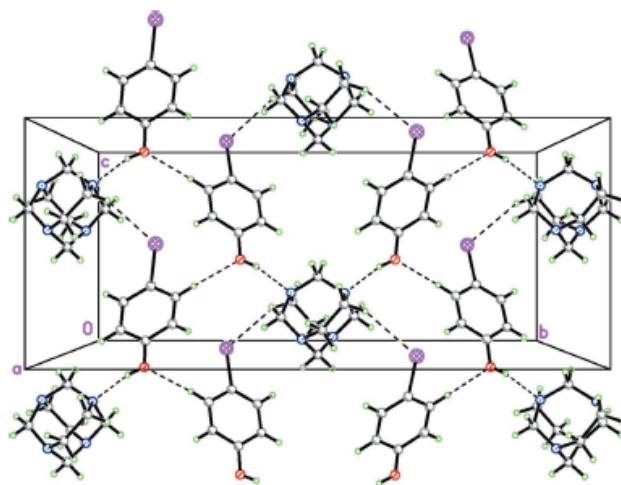


Este estudio también muestra que los datos de la geometría de la estructura de **9f** y **9g** son similares, a diferencia de la longitud de enlace C-I/Br y de algunas longitudes y ángulos de enlace en los anillos aromáticos. La longitud del enlace C14-I1 (2,106 Å) está de acuerdo con el valor publicado para el 4-yodofenol libre (2,104 Å⁶⁷), y en general, la

conformación de la estructura del adamanzano en **9g** difiere poco al compararla con **9f** (figura 4-30 y 4-31).

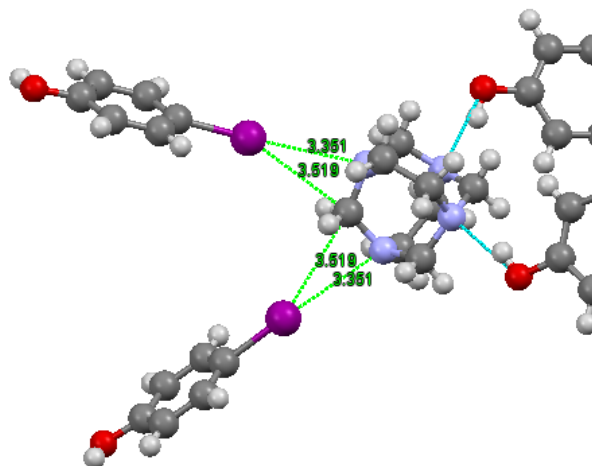
En el cristal, además de que las tres moléculas están unidas por medio de dos enlaces de hidrógeno O-H...N, este presenta otras interacciones intermoleculares con una direccionalidad específica, las cuales incluyen enlaces de hidrógeno no-convencionales y enlaces de halógeno. La figura 4-34 muestra los enlaces de hidrógeno C-H...O y C-H...I formando una estructura supramolecular bidimensional paralelo al plano *bc*. Sin embargo, dado que el valor de las longitudes D...A de los enlaces, 3,455 Å (C13-H13...O1) y 3,961 Å (C5-H5B...I1) exceden la suma de los correspondientes radios de van der Waals (2,55 Å y 2,81 Å, respectivamente), la fuerza de estos enlaces de hidrógenos no-convencionales pueden ser clasificados como muy débiles.⁶⁸

Figura 4-34: Empaquetamiento en el cristal del aducto **9g** en el cual se observa el crecimiento del cristal a lo largo del plano *bc* de la celda cristalina.



Además de lo anterior, en la figura 4-35 se observa que el átomo de yodo está comprometido como un aceptor de densidad electrónica en dos contactos cortos con N2 y C3 formando un enlace de halógeno bifurcado, donde las distancias I...N (3,351 Å) y I...C (3,519 Å) son 0,18 Å y 0,16 Å, respectivamente, menos que la suma de los correspondientes radios de van der Waals ⁶⁹. La distancia I...N corresponde al 90% de la suma de los radios de van der Waals (3,70 Å) y el ángulo C14-I1...N2 es de 173,11°, muy próximo a la linealidad. Tomando en cuenta estos parámetros geométricos, los contactos I1...N2 pueden ser formalmente considerados como enlaces de halógeno.

Figura 4-35: Interacciones I...N y I...C en el cristal del aducto **9g**.



4.1.5. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol (1/2) **9k**.

De acuerdo con el resultado del análisis de la difracción de rayos-X de **9k**, éste cristaliza en un sistema monoclinico, con un grupo espacial *Cc* que indica que se trata de una red centrada en dos caras y con un plano de deslizamiento a lo largo del eje *c*, donde la unidad asimétrica está constituida por una molécula del amina **2** y dos moléculas del fenol **4k** unidos por medio de dos enlaces de hidrógenos (distancia O...N, 2,711 Å y 2,722 Å), figura 4-36. La celda unidad del cristal contiene 4 moléculas del amina **2** y 8 moléculas del fenol **4k**, 232 átomos (figura 4-37).

Figura 4-36: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol **9k** (50% de probabilidad de los elipsoides).

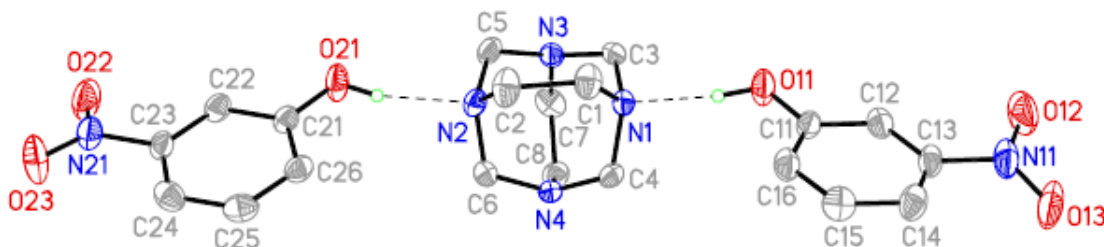
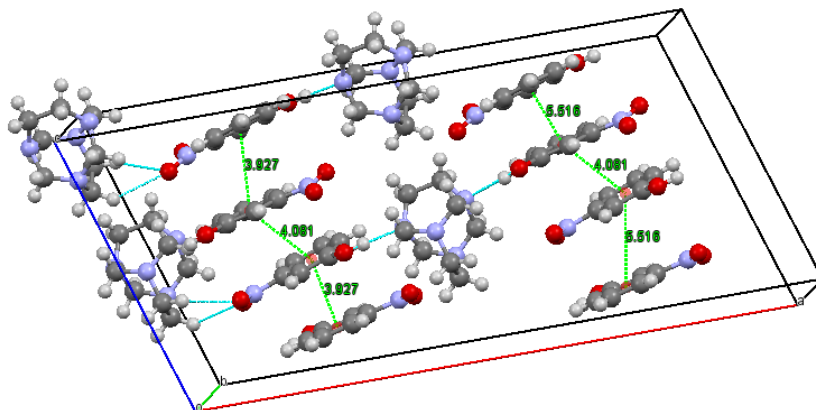
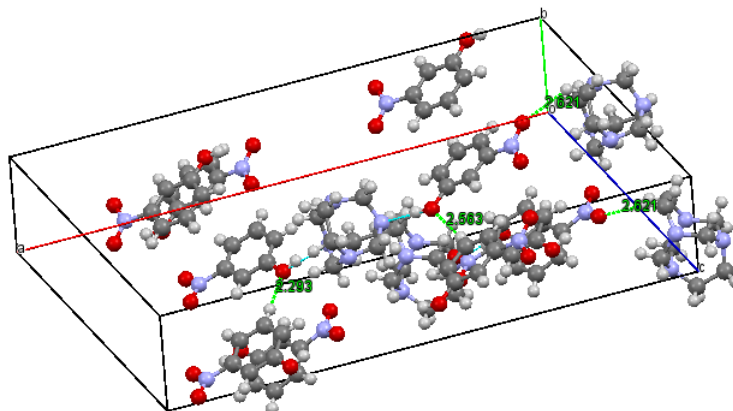


Figura 4-37: Empaquetamiento del cristal del aducto **9k**.

El empaquetamiento del cristal observado en la figura 4-37 muestra interacciones intermoleculares de apilamiento π (distancias $\pi \cdots \pi$ 3,92 Å y 4,08 Å) entre los anillos aromáticos de las moléculas del fenol **4k** formando dos bandas paralelas al eje *c* del cristal y separadas una de la otra, por las moléculas del amina **2** pero unidas a estas por las interacciones de enlace de hidrógeno formando una estructura supramolecular bidimensional paralela al plano *ca*.

Mientras que el oxígeno del grupo hidroxilo de los fenoles en **9k** establece una fuerte interacción con los nitrógenos actuando como un donador del enlace de hidrógeno, también actúa como un aceptor de enlace de hidrógeno no-convencional con otra molécula de **4k** (distancias C15...O11 y C25...O21 de 3,465 Å y 3,243 Å, respectivamente) (figura 4-38). De igual forma, la estructura cristalina de **9k** está estabilizada por interacciones tipo enlace de hidrógeno no-convencional entre el grupo nitró del anillo fenólico y un carbono del puente etilénico de la estructura del adamanzano (distancia C7...O13 3,387 Å), los cuales juntos con los puentes de hidrógenos que unen a **2** con **4k** para formar el aducto, permiten el crecimiento del cristal formando una cadena paralela al eje *a* del cristal.

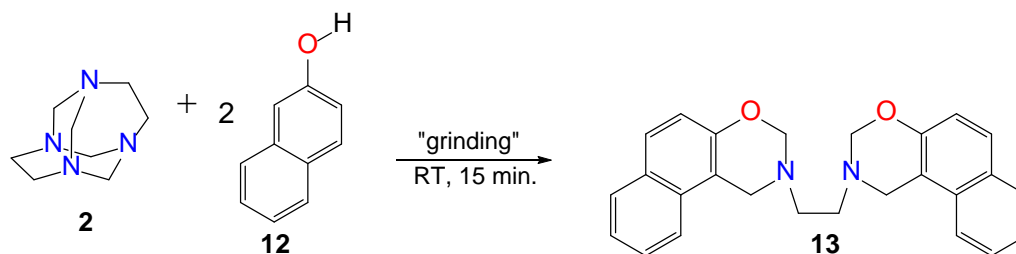
Figura 4-38: Interacciones tipo enlace de hidrógeno no-convencional en el cristal **9k**.



4.2 Reacciones entre TATD **2** y 2-naftol **12**.

La reacción entre el aminor **2** y 2-naftol **12** condujo a la obtención de 3,3'-Etilénbis(3,4-dihidrobenzo[f]-2H-1,3-benzoxazina **13** (figura 4-39), su estructura molecular fue identificada a partir de su punto de fusión y sus constantes espectroscópicas en el espectro de RMN ^1H al compararlo con el espectro del mismo compuesto pero obtenido anteriormente en disolución a partir de la reacción de etilendiamina, formaldehído y 2-naftol.⁴⁵

Figura 4-39: Reacción para la obtención de **13**.



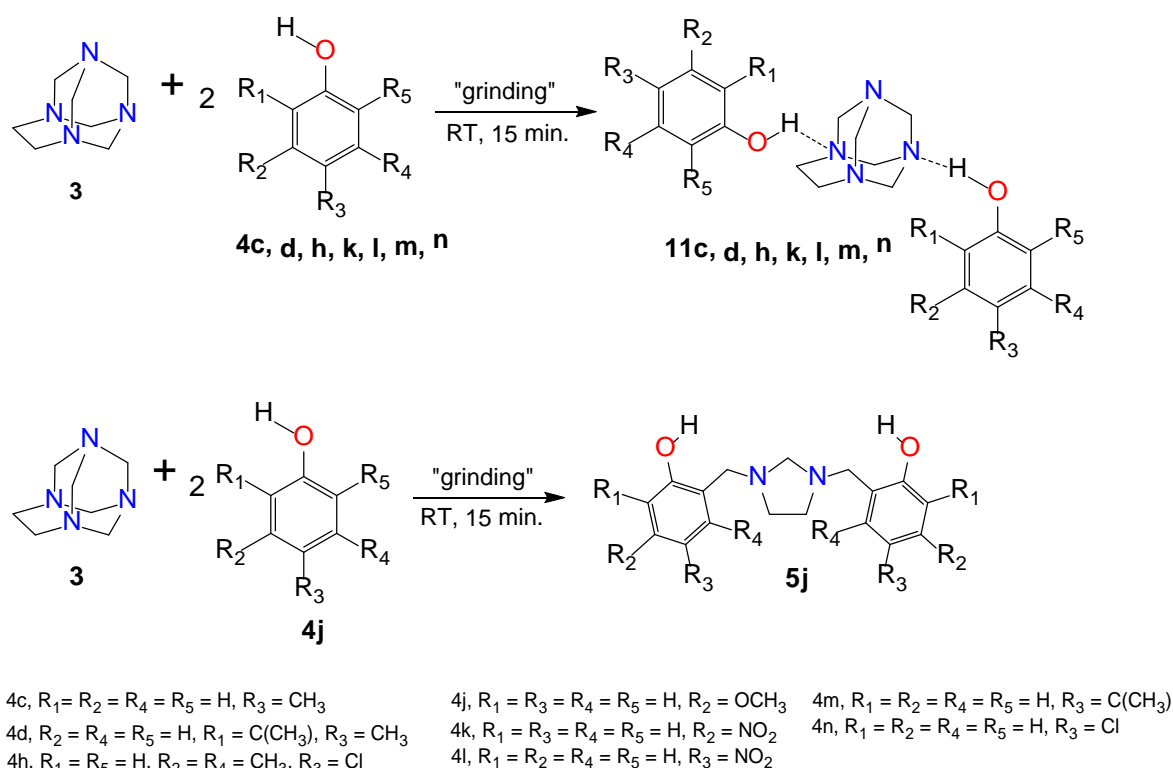
Dado que Rivera y colaboradores³⁸ han demostrado la obtención de *bis*-1,3-benzoxazinas a partir de BISBIA y una disolución acuosa de formaldehído, implica que en la reacción bajo activación mecánica, el aminor **2** actúa como un donador de formaldehído. Este resultado está de acuerdo con el obtenido en la tesis doctoral de Nerio,⁷⁰ quién obtuvo el compuesto **13** a partir de una reacción entre el compuesto 1,1-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]bis(naftalen-2-ol) **14** y TATD **2** en condiciones “solvent free”.

4.3 Reacciones entre TATU **3** y fenoles **4c**, **4d**, **4h**, **4j** y **4k-n**.

La reacción entre TATU **3** y fenoles condujo, en la mayoría de los casos a la formación de aductos, con una relación estequiométrica de 1:2, a excepción cuando la reacción se llevó a cabo con 3-metoxifenol **4j** en la cual se obtuvo la correspondiente BISBIA **5j** (figura 4-40).

De igual manera que los aductos obtenidos con el amina **2**, los aductos obtenidos a partir de TATU **3** fueron caracterizados por sus propiedades espectroscópicas (FT-IR y RMN ^1H) y por difracción de rayos-X cuando se obtuvo los monocristales adecuados para el experimento.

Figura 4-40: Reacción entre TATU **3** y fenoles **4c**, **4d**, **4h**, **4j** y **4k-n**.

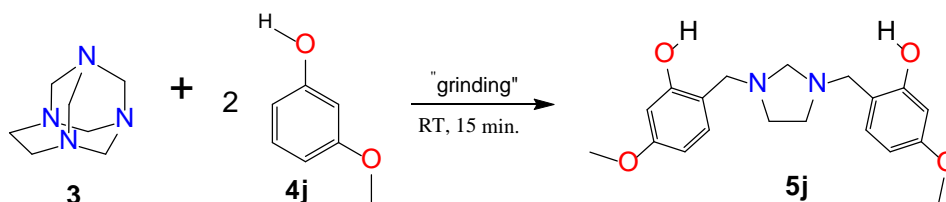


Durante los 15 min. de "grinding" los aumentos de temperaturas estuvieron entre los 5,1 y 10,3 °C y las reacciones entre **3** y los fenoles **4c** y **4n** transcurrieron con la formación de una fase líquida que finalmente solidifica;⁵⁰ mientras que la reacción con los fenoles **4d**,

4h, y **4k-m**, transcurrieron en estado sólido (mecanismo mediado por difusión molecular²) Cuando la reacción se llevó a cabo con **4j**, durante el tiempo de reacción la mezcla se mantuvo con la presencia de una fase líquida.

El interés en estudiar reacciones de TATU **3** con fenoles en condiciones “solvent free” se debe a la ausencia de reactividad de **3** en disolución. Los resultados de Hernández en su tesis de maestría,⁷¹ demostró que se pueden obtener productos de aminometilación en condiciones “solvent free” con calentamiento en baño de aceite, siendo determinante la temperatura de la reacción. Bajo la metodología desarrollada en esta tesis doctoral, la reacción entre TATU **3** y 3-metoxifenol **4j** condujo a la obtención de la BISBIA **5j** (figura 4-41), la cual fue identificado por sus constantes espectroscópica al comparar su espectro de RMN ¹H en CDCl₃ con el espectro del producto de la reacción entre TATD **2** y el fenol **4j** (sección 4.1.), cuyos espectros poseen los mismos desplazamientos químicos (δ) y multiplicidad. Este resultado indica que las características activantes del fenol son factores determinantes para obtención de productos de aminometilación en estas condiciones.

Figura 4-41: Reacción de TATU **3** con 3-metoxifenol **4j**.



La estructura propuesta para la BISBIA **5j** a partir de los espectros de RMN uni y bidimensionales (sección 4.1.2.), confirman una vez más que la reacción que envuelve tanto al TATU **3** como al TATD **2** para la obtención de BISBIAs es *orto*-regioselectiva con respecto al grupo hidroxílico, ya que la aminometilación del fenol no ocurrió en las posiciones *orto* al grupo metoxilo, adicionalmente, al no ocurrir la aminometilación mencionada corrobora que el paso inicial de la reacción es la formación del enlace de hidrógeno y la posible formación del estado de transición cíclico de seis miembros propuesto por Burkhalter.⁷²

En un principio, los espectros de infrarrojo permitieron establecer la existencia de las interacciones enlaces de hidrógeno O-H...N por la presencia de bandas alrededor de 2600 cm⁻¹ (tabla 4-13).

Tabla 4-13: Bandas de asociación N...H-O en los aductos **11**.

Aducto	11c	11d	11h	11k
N...H-O (cm ⁻¹)	2680	2956	2657	2585
Aducto	11l	11m	11n	
N...H-O (cm ⁻¹)	2565	2595	2664	

Los espectros de RMN ¹H de los aductos **11c**, **11d**, **11h**, **11k-n** fueron realizados en CHCl₃ deuterado, estos permitieron identificar que la relación estequiométrica entre el amina y el fenol es de 1:2, y además que la estructura del adamantano conserva la multiplicidad propia de **3** pero con corrimientos a campo bajo,⁴⁴ siendo más considerables en los aductos formados con los fenoles sustituidos por el grupo nitro, es decir por 3-nitrofenol **4k** y 4-nitrofenol **4l** (tabla 4-14).

Tabla 4-14: Desplazamientos químicos de los aductos **11c**, **11d**, **11h**, **11k-n**.

Aducto	δ (TATU 3.20 ppm)	δ (TATU 3.75 ppm)	δ (TATU 4.33 ppm)	δ (TATU 4.67 ppm)
11c	3,23	3,78	4,35	4,68
11d	3,25	3,79	4,37	4,71
11h	3,24	3,78	4,35	4,68
11k	3,29	3,83	4,40	4,72
11l	3,29	3,83	4,40	4,71
11m	3,24	3,78	4,36	4,69
11n	3,24	3,79	4,36	4,68

Los resultados de los espectros de RMN ¹H de los aductos obtenidos en esta tesis doctoral, muestran que la interacción tipo enlace de hidrógeno intermolecular O-H...N, causa cambios en los desplazamientos químicos en los núcleos de hidrógeno de la estructura del adamantano; sin embargo, la multiplicidad se conserva, lo que indica que la fortaleza del enlace de hidrógeno no causa cambios en la simetría del adamantano que puedan ser detectados en el experimentos de RMN ¹H. Estos resultado pueden ser tomados como un

criterio para identificar interacciones tipo enlace de hidrógeno intermolecular O-H...N en aductos derivados de aminaes tipo caja.

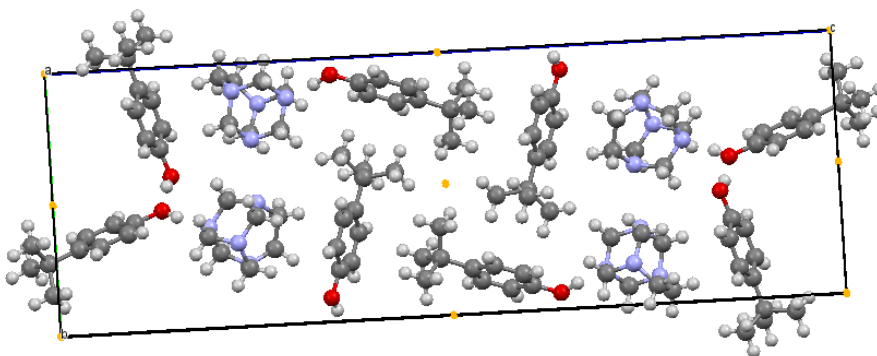
4.3.1. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-*tert*-butilfenol (1/2) **11m**.

El análisis de la difracción de rayos-X revela que el aducto **11m** cristaliza formando una celda unitaria simple que contiene cuatro moléculas del amina **3** y ocho moléculas de fenol **4m**, 300 átomos, en un sistema cristalino triclinico con un grupo espacial *P*-1, lo que indica que la celda cristalina no cuenta con ejes y planos de simetría, solo cuenta con centros de inversión (figura 4-42). Los parámetros cristalinos de **11m** pueden verse en la tabla 4-15.

Tabla 4-15: Parámetros de la celda cristalina del aducto **11m**.

Longitud de las aristas Å					
a	6.20	b	11.87	c	35.50
Ángulos de celda					
α	89.38°	β	86.73°	γ	87.12°

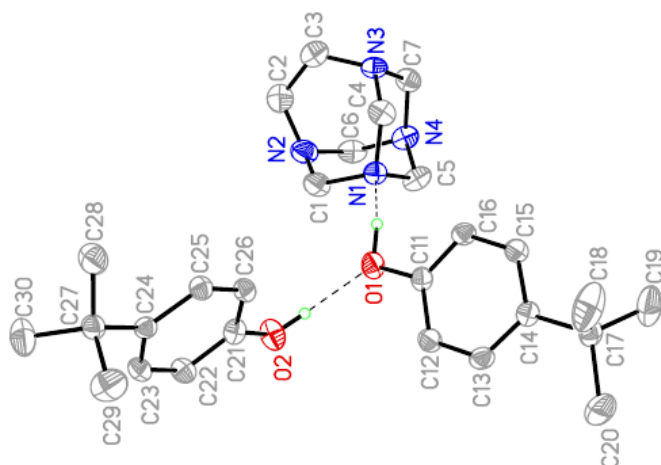
Figura 4-42: Celda unitaria del aducto **11m**.



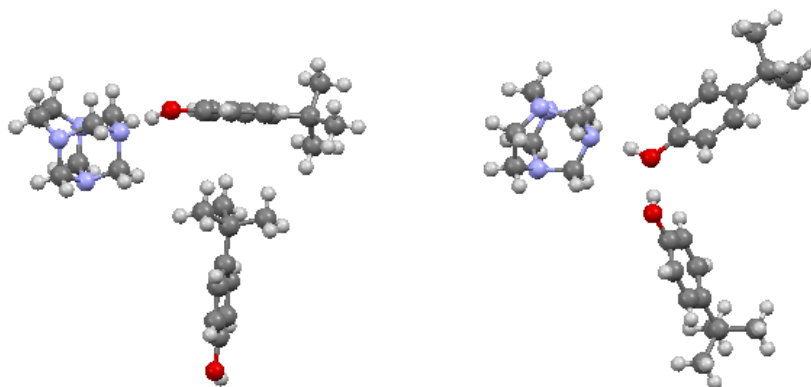
La unidad asimétrica de la estructura cristalina de **11m** está constituida por dos aductos y una molécula de 4-*tert*-butilfenol, uno de los aductos consta de una molécula del amina **3** y dos molécula de 4-*tert*-butilfenol. En este último, la distancia N...H-O del enlace de hidrógeno entre el amina **3** y una molécula de 4-*tert*-butilfenol, como se observa en la tabla 4-16, indica que el enlace de hidrógeno es más fuerte de lo esperado (más

polarizado), este comportamiento se debe a un *efecto cooperativo* (propuesto por primera vez en el año de 1957 por Frank y colaboradores⁷³), ya que esta molécula de 4-*tert*-butilfenol forma un segundo enlace de hidrógeno con la segunda molécula de 4-*tert*-butilfenol del aducto, el cual actúa como un donador de protón (O-H...O-H...N) (figura 4-43a y anexo 37). Este efecto cooperativo, del tipo O-H...O ha sido estudiado en estado sólido,⁷⁴⁷⁵ donde de igual manera, los enlaces de hidrógeno iniciales se hacen más fuertes, desplazando la frecuencia del estiramiento O-H a frecuencias muy bajas. El otro aducto, aparenta ser un aducto con relación estequiométrica 1/1, pero realmente es 1:2 ya que en el cristal también este aducto presenta un enlace de hidrógeno con otra molécula de 4-*tert*-butilfenol (figura 4-43b).

Figura 4-43: a) Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-*tert*-butilfenol **11m** (50% de probabilidad de los elipsoides). b) Unidad asimétrica de **11m**.



a)



b)

Tabla 4-16: pK_a de **4**, distancias O...N y ángulos O-H...N de los aductos entre **3** y fenoles **4** analizados por difracción de rayo-X de monocristal.

Aducto	pK_a 4	Distancia O...N (Å)	Ángulo O-H...N (°)
11m	10,23	2,630/2,655	168/164
11n	9,41	2,782/2,718	172/167
11h	9,76	2,766/2,760	166/160
11k	8,28	2,696	162
11l ⁴⁶	7,15	2,655/2,737	167/168
11i ⁷⁶	9.85	2,756	160

El resultado obtenido a partir de **2** y **4m** llama la atención por la presencia de estos dos aductos en la unidad asimétrica (**11m1** y **11m2**), ya que poseen características geométricas diferentes que se originan a partir de dos enlaces de hidrógenos intermoleculares diferentes (tabla 4-17).

Tabla 4-17: Características de los enlaces de hidrógeno en **11m**.

Aducto	Distancia O...N (Å)	Ángulo O-H...N (°)
11m1	2.630	168
11m2	2.655	164

Con el objetivo de analizar los cambios en los parámetros geométricos de los dos aductos, se procedió a compararlos con la estructura del amina 3. Pero dado a que no hay datos cristalográficos de TATU 3 con los cuales realizar comparaciones de los parámetros geométricos con los aductos del cristal 11m, se procedió a realizar cálculos teóricos para obtener la estructura optimizada de 3 usando el nivel Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, Density Functional Theory), el funcional B3LYP y la función de base Def2-TZVP (perteneciente a las funciones base de Karlsruhe⁷⁷). Los parámetros geométricos de la estructura molecular optimizada de 3 y una gráfica de la estructura pueden verse en las tablas 4-18 y 4-19, y en la figura 4-44.

Tabla 4-18: Distancias de enlaces en la estructura optimizada de 3.

Distancias de enlace de <u>3</u> (Å)					
N3-C6	1,468	H10-C5	1,094	C6-H11	1,092
N3-C3	1,468	H5-C3	1,094	C3-H6	1,092
N4-C4	1,468	H7-C4	1,094	C4-H8	1,092
N4-C5	1,468	C7-N3	1,467	C5-H9	1,092
N1-C1	1,454	C7-N4	1,467	C2-H4	1,093
N2-C2	1,454	C6-N2	1,463	C2-H3	1,093
H14-C7	1,092	C3-N1	1,463	C1-H2	1,093
H13-C7	1,092	C4-N2	1,463	C1-H1	1,093
H12-C6	1,094	C5-N1	1,463	C2-C1	1,570

Figura 4-44: Estructura optimizada de 3.

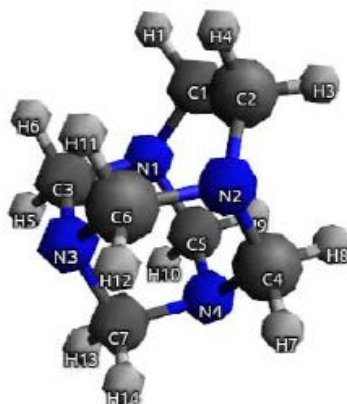
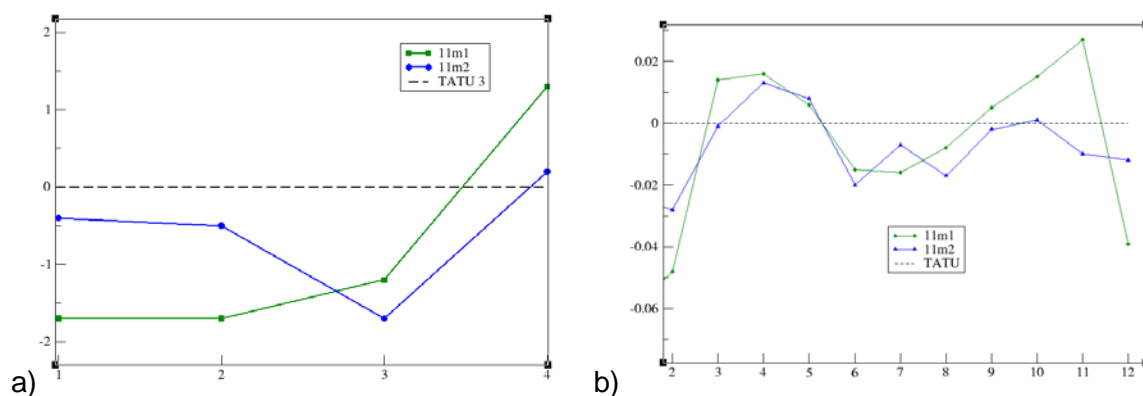


Tabla 4-19: Ángulos de enlace en la estructura optimizada de **3**.

Ángulo de enlaces de 3 (°)							
C3-N1-C5	110,6	N1-C1-H2	107,4	N1-C3-N3	115,3	H9-C5-H10	108,2
C1-N1-C3	115,2	N1-C1-H2	107,4	H5-C3-H6	108,0	N1-C5-H10	108,2
C1-N1-C5	115,2	H2-C1-C2	109,3	N1-C3-H5	108,2	N1-C5-H9	108,8
C4-N2-C6	110,6	H1-C1-C2	109,3	N1-C3-H6	108,8	N3-C6-H12	106,8
C2-N2-C6	115,2	H1-C1-H2	106,2	N4-C4-H7	106,7	N3-C6-H1	109,3
C2-N2-C4	115,2	N2-C2-C1	116,6	N4-C4-H8	109,3	N2-C6-N3	115,3
C6-N3-C7	107,8	N2-C2-H4	107,4	N2-C4-N4	115,3	H11-C6-H12	108,2
C3-N3-C7	107,8	N2-C2-H3	107,4	H7-C4-H8	108,0	N2-C6-H12	108,2
C3-N3-C6	113,1	C1-C2-H4	109,3	N2-C4-H7	108,2	N2-C6-H11	108,8
C4-N4-C7	107,8	C1-C2-H3	109,3	N2-C4-H8	108,8	H13-C7-H14	108,3
C5-N4-C7	107,8	H3-C2-H4	106,2	N4-C5-H10	106,8	N3-C7-H14	109,2
C4-N4-C5	113,1	N3-C3-H5	106,7	N4-C5-H9	109,3	N4-C7-H14	109,2
N1-C1-C2	116,6	N3-C3-H6	109,3	N1-C5-N4	115,3	N3-C7-N4	111,3

La figura 4-45 muestra la diferencia entre los aductos (**11m1** y **11m2**) y en el aminorado **3** optimizado, con respecto a la sumatoria de los ángulos alrededor de cada átomo de nitrógeno (figura 4-45a) y las distancias de enlace en la estructura del adamanzano (figura 4-38b). Allí se puede observar que el aducto **11m1** al poseer un enlace de hidrógeno más fuerte, causa una mayor polarización a la estructura del adamanzano, ya que los nitrógenos N1 y N2 (numeración de acuerdo con el diagrama ORTEP de la figura 4-43a) tienen una mayor tendencia a la geometría tetraédrica, y hay una mayor deformación de los enlaces N2-C6-N4 (punto 11 y 12 de la gráfica 4-45b) con respecto al aminorado **3**.

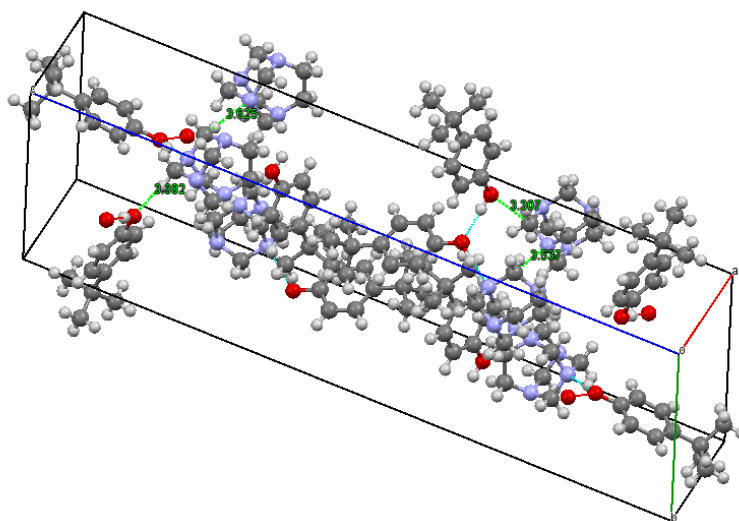
Figura 4-45: Diferencia de a) la suma de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógeno, y b) de las distancias de enlace entre el TATU **3** y el adamanzano en los aductos **11m1** y **11m2**.



C2-N2	N2-C1	C1-N1	N1-C4	C4-N3	N3-C7	C7-N4	N4-C5	C5-N1	N2-C6	C6-N4
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

En el empaquetamiento del cristal, además del enlace de hidrógeno que une las moléculas **3** y **4m**, la estructura cristalina está estabilizado por otras interacciones intermoleculares más débiles tipo enlaces de hidrógeno no-convencionales C1-H1B...N3 (distancia C...N de 3,537 Å), C4-H4A...O2 (distancia C...O de 3,307 Å), C(1A)-HA1...N4A (distancia C...N de 3,625 Å) y C5A-H5A2...O2A (distancia C...O de 3,382 Å) (figura 4-46, anexo 38).

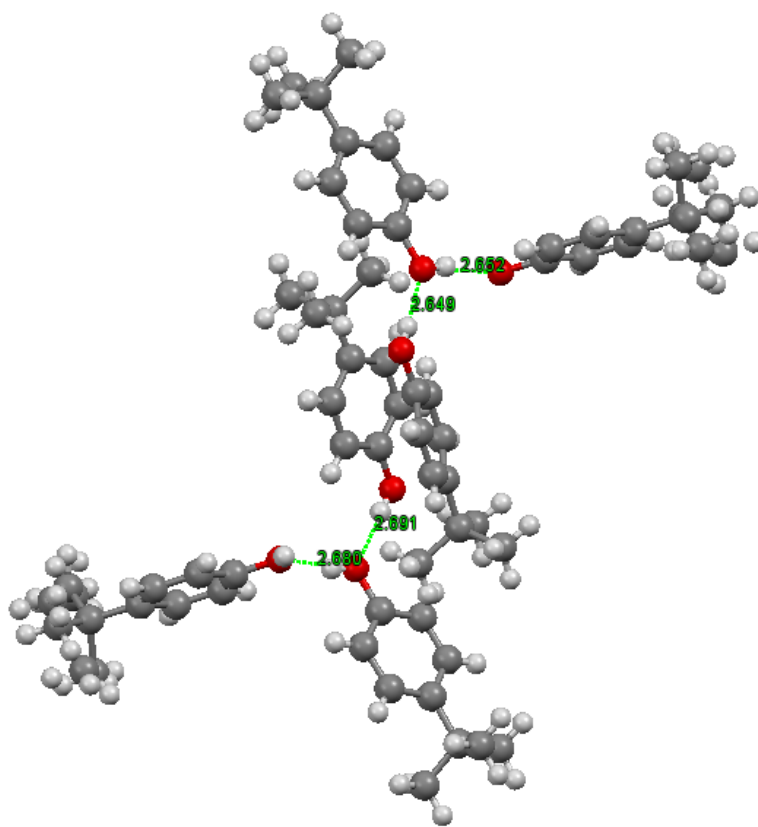
Figura 4-46: Empaquetamiento del cristal **11m**.



Ante la obtención de dos aductos con parámetros geométricos diferentes en la unidad asimétrica de **11m**, surgieron los siguientes interrogantes: ¿cómo se originaron las interacciones enlaces de hidrógeno O-H...O-H...N (efecto cooperativo) que presenta este cristal? y ¿por qué no se presenta este efecto en los otros aductos obtenidos bajo esta metodología?

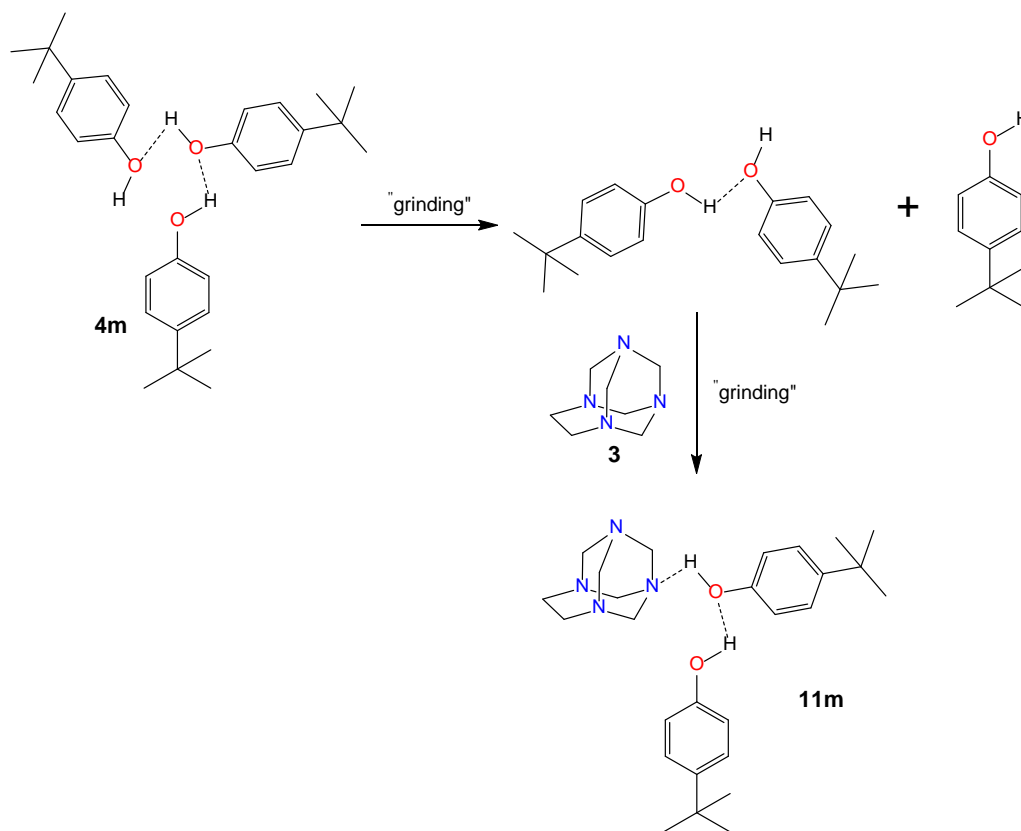
Una revisión a la estructura cristalina de 4-*tert*-butilfenol **4m** de partida, muestra que la unidad asimétrica de este cristal consta de un sintón supramolecular formado por dos aductos como sucede con el cristal **11m**. Cada uno de estos aductos posee tres unidades del respectivo fenol **4m** unidos a través de enlaces de hidrógenos con efecto cooperativo O-H...O-H...O (figura 4-40). La figura 4-47 muestra que los enlaces de hidrógeno en cada aducto tiene parámetros diferentes (O-H...O-H...O 2,691 Å y 2,680 Å; 2,649 Å y 2,652 Å) al igual que en el cristal de **11m**.

Figura 4-47: Unidad asimétrica de la estructura cristalina de 4-*tert*-butilfenol **4m**.



Teniendo en cuenta la presencia de enlaces de hidrógeno con efectos cooperativos en los cristales de **4m** y **11m**, y que en ambos cristales la unidad asimétrica involucra dos aductos con parámetros geométricos diferentes, se hace evidente que estas características en **11m** derivan del fenol **4m** de partida. Lo anterior indica que durante el “grinding” de la mezcla sólida formada por **3** y **4m**, la acción mecánica hecha manualmente no suministra la energía necesaria para romper todas las interacciones enlaces de hidrógeno en el cristal de **4m**, rompe las más débiles generando aductos con dos unidades del correspondiente fenol, los cuales *a posteriori* reaccionarán con el aminal **3** (figura 4-48).

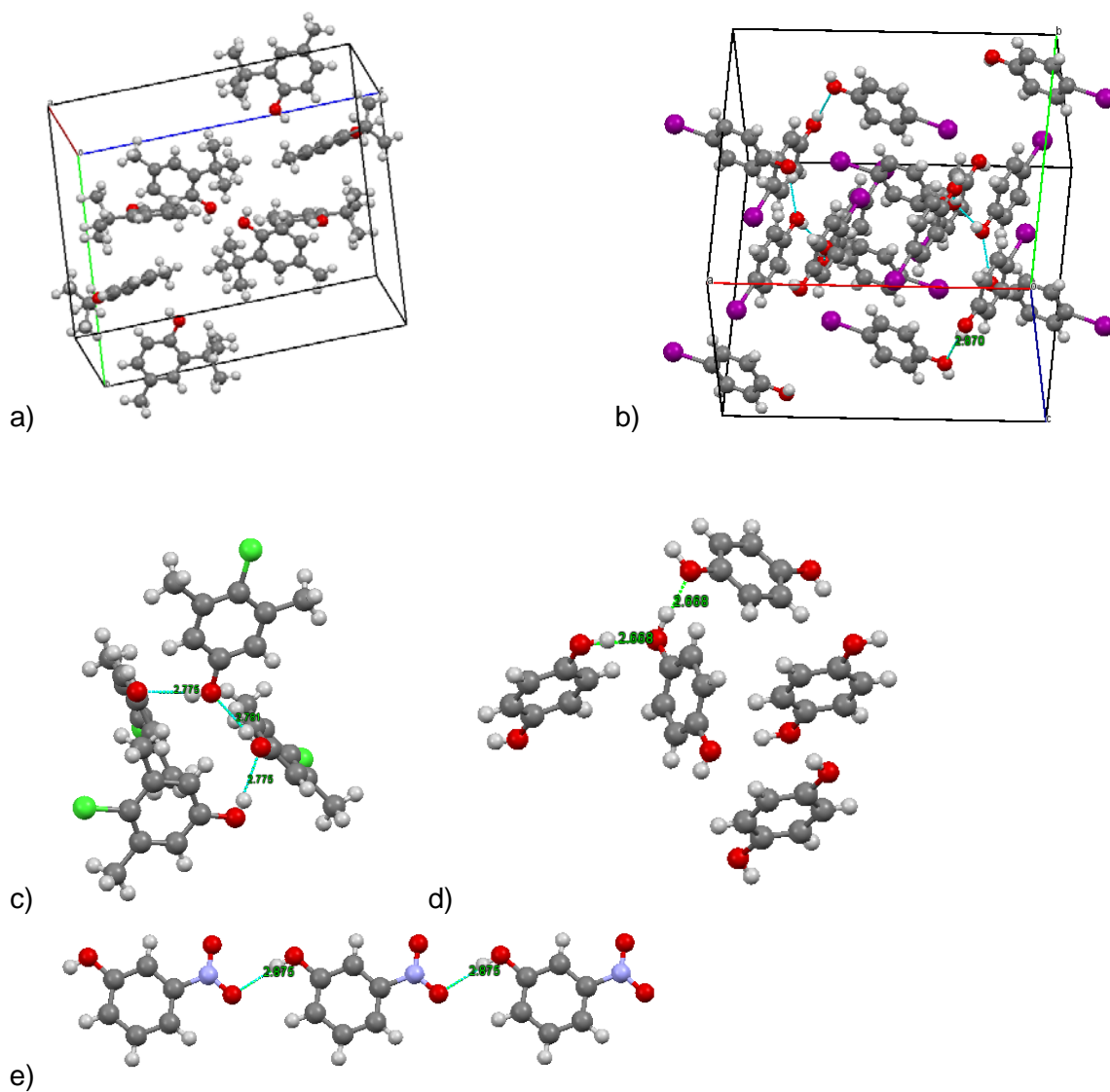
Figura 4-48: Etapas para la formación del aducto **11m**.



Al comparar las distancias de enlace, como un parámetro de la fuerza del enlace de hidrógeno en las estructuras cristalinas de los fenoles de partida usados en esta tesis (figura 4-49 y tabla 4-18) vemos que en el cristal de **4m** se encuentra la distancia de enlace de hidrógeno O...H-O más corto, el cual no sufriría ruptura por la acción mecánica durante

el “grinding”. La distancia de los enlaces de hidrógeno O...H-O en los cristales de los otros fenoles son más largos que en **4m** siendo susceptible a ruptura por acción mecánica.

Figura 4-49: Distancias O...H-O en las estructuras cristalinas de a) 2-*tert*-butil-4-metilfenol **4d**, b) 4-yodofenol **4g**, c) 4-cloro-3,5-dimetilfenol **4h**, d) hidroquinona **4i**, e) 3-nitrofenol **4k**, f) 4-nitrofenol **4l**, g) 4-clorofenol **4n**.



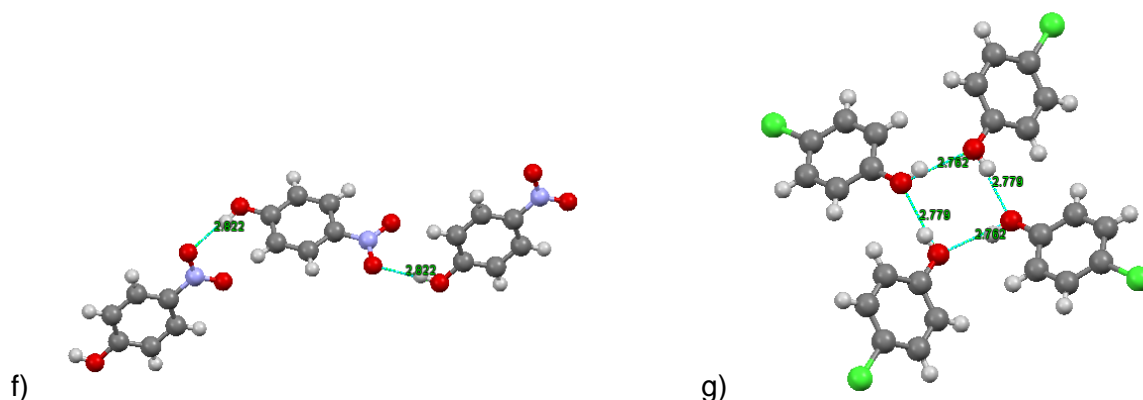


Tabla 4-20: Distancias O...H-O en las estructuras cristalinas de fenoles **4d**, **4g**, **4h**, **4i**, **4k**, **4l**, **4m**, **4n**.

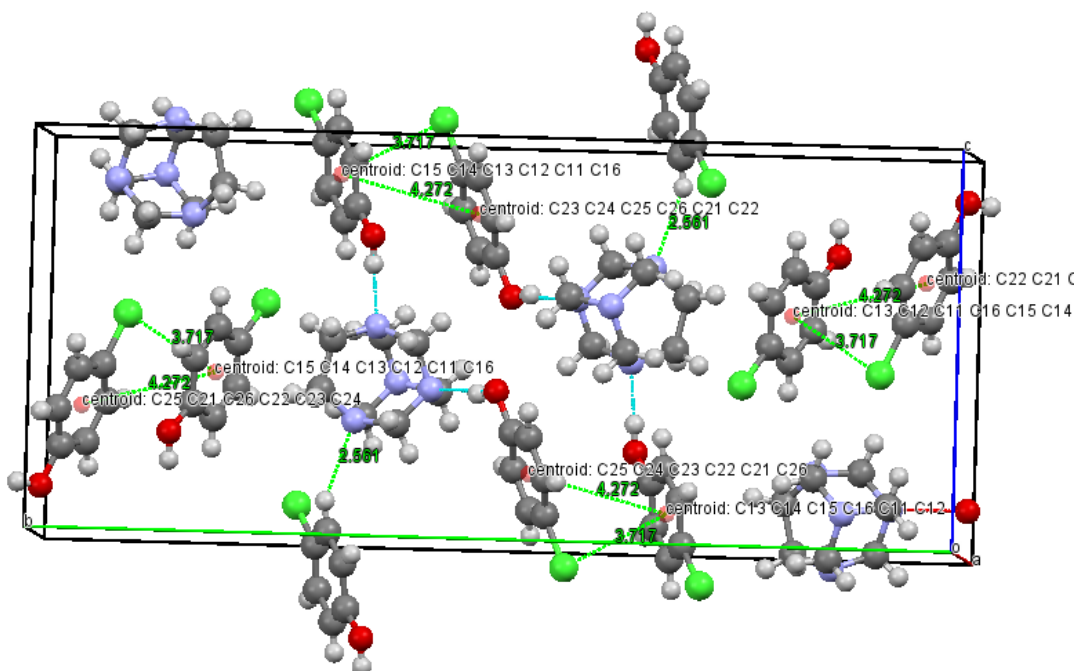
Fenol	Distancia O...H-O (Å)	Código CSD de ref.
2-tert-butil-4-metil-fenol 4d	no tiene	250114 ⁷⁸
4-yodofenol 4g	2,870	617636 ⁶⁷
4-cloro-3,5-dimetilfenol 4h	2,775	2003668 ⁷⁹
hidroquinona 4i	2,668	161816
3-nitrofenol 4k	2,875	275138
4-nitrofenol 4l	2,822	298516 ⁸⁰
4-tert-butilfenol 4m	2,649	787583 ⁸¹
4-clorofenol 4n	2,762	263163 ⁸²

4.3.2. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-clorofenol (**1/2**) **11n**.

El análisis de la difracción de rayos-X de **11n**⁸³ revela que el aducto cristaliza formando una red monoclinica simple que contiene cuatro moléculas del amina **3** y ocho moléculas de 4-clorofenol **4n**, 204 átomos, con un grupo espacial centrosimétrico $P 2_1/c$, lo que indica que cuenta con un eje helicoidal binario y un plano de deslizamiento a lo largo del eje *c*. Los parámetros cristalinos de **11n** y gráficas de la celda unitaria pueden verse en la tabla 4-21 y en la figura 4-50.

Tabla 4-21: Parámetros de la celda cristalina del aducto **11n**.

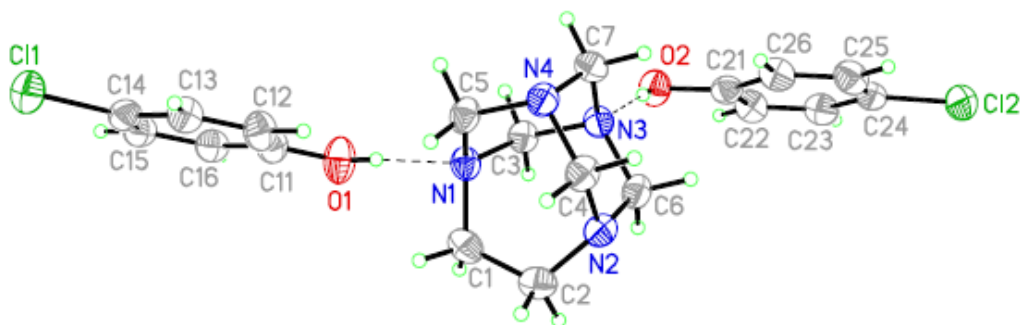
Longitud de las aristas Å					
a	5.95	b	27.69	c	11.94
Ángulos de celda					
α	90°	β	92.58°	γ	90°

Figura 4-50: Celda unitaria del aducto **11n**.

La unidad asimétrica de la estructura cristalina de **11n** está representada por un agregado de tres componentes, una molécula del aminoril **3** y dos moléculas de 4-clorofenol **4n**, unidos por interacciones enlaces de hidrógeno N...H-O (figura 4-44). Estas interacciones N...H-O poseen parámetros geométricos diferentes debido a que los átomos de nitrógenos aceptores no son equivalentes (como fue observado en la estructura del aducto entre TATU **3** y 4-nitrofenol **4l**⁴⁶), dado que en la estructura de **3**, los nitrógenos del fragmento 1,1-*gem* diamínico (N3-CH₂-N4) tienen una geometría más tetraédrica que los nitrógenos del fragmento etilénico (N1-CH₂-CH₂-N2) lo que los hace más básicos⁷⁶. En estas condiciones se esperaría que los enlaces de hidrógeno se formaran en los nitrógenos del fragmento 1,1-*gem* diamínico (N3 y N4) resultando un co-cristal simétrico, y no el co-cristal

asimétrico obtenido. La diferencia entre las distancias de enlace N...O (N3...O 2,718 Å y N1...O 2,782 Å) y la deformación de enlaces N-C-N en la estructura del adamanzano (comparando las distancias de los enlaces C-N del cristal **11n** con el respectivo valor 1,469 Å propuesto por Allen y colaboradores en 1987⁸⁴), son evidencias de que inicialmente la presencia del enlace de hidrógeno más fuerte afecta la longitud de los enlaces C-N, haciendo el enlace C6-N3 (numeración de acuerdo a la figura 4-51) significativamente alargado (1,482 Å), mientras que el enlace C6-N2 es acortado (1,452 Å). Adicionalmente, los enlaces C7-N3 y C7-N4 sufren deformación pero en menos proporción (1,481 Å y 1,467 Å, respectivamente). Lo anterior indica que el aducto **11n** adquiere un pronunciado efecto anomérico que se origina por el enlace de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno N3 (Alder y colaboradores 1999⁸⁵), y de acuerdo con esto, el alargamiento del enlace C7-N3 facilita la interacción del orbital molecular no-enlazante del átomo de nitrógeno N4 con el orbital molecular de antienlace σ^* C7-N3, trayendo como consecuencia que el orbital no-enlazante del átomo de nitrógeno N4 este menos disponible para la formación del segundo enlace de hidrógeno, resultando esta segunda interacción en uno de los átomos menos básicos, el átomo de nitrógeno N1.

Figura 4-51: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-clorofenol **11n** (50% de probabilidad de los elipsoides).



El empaquetamiento del cristal observado en la figura 4-50 muestra, además de los enlaces de hidrógeno, las interacciones aromáticas de apilamiento (distancias $\pi\cdots\pi$ 4,272 Å) entre los anillos aromáticos de las moléculas de **4n** e interacciones $\pi\cdots\text{Cl}\cdots\text{C}$ (con distancia de 3,717 Å) formando, junto con los enlaces de hidrógeno, una estructura supramolecular bidimensional paralelo al plano *bc*. De igual manera la red cristalina

presenta un enlace de hidrógeno no-convencional N2...H15-C15 formando una columna a lo largo del eje c.

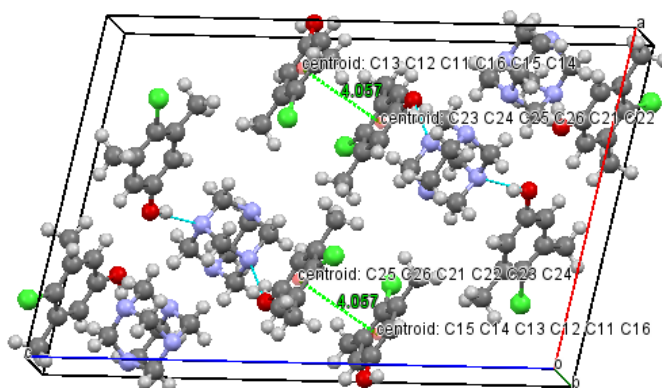
4.3.3. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol (**11h**).

La difracción de rayos-X del cristal **11h** ⁸⁶ confirma lo observado en los espectros de IR y RMN ¹H. Además, revela que el aducto cristaliza formando una celda unitaria simple centrosimétrica que contiene cuatro moléculas del aminal **3** y ocho moléculas de fenol **4h**, 252 átomos, en un sistema cristalino tipo monoclinico con un grupo espacial P2₁/n, lo que indica que cuenta con un eje de simetría C₂ en el interior de la celda cristalina y un plano de deslizamiento a lo largo de una de las diagonales de la misma. Los parámetros cristalinicos de **11h** y una gráfica de la celda unitaria pueden verse en la tabla 4-22 y en la figura 4-52.

Tabla 4-22: Parámetros de la celda cristalina del aducto **11h**.

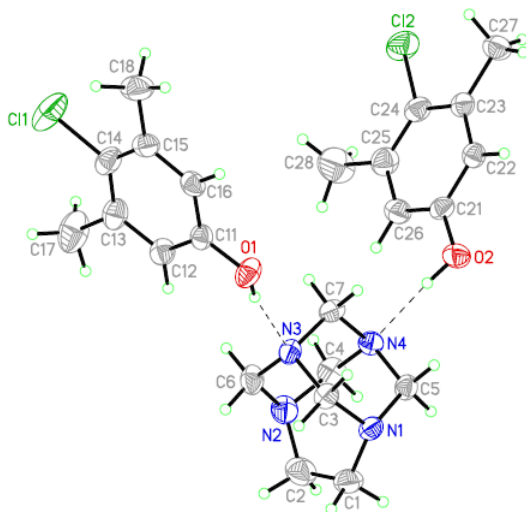
Longitud de las aristas (Å)					
a	14,51	b	7,61	c	22,17
Ángulos de celda (°)					
α	90,0°	β	101,8°	γ	90,0°

Figura 4-52: Celda unitaria del aducto **11h**.



La unidad asimétrica de la estructura cristalina de **11h** contiene una molécula del amina **3** y dos molécula del fenol **4h** unidos a través del enlace de hidrógeno N...O-H, formando un “graph set” D^{62} (figura 4-53). Los enlaces de hidrógeno no difieren significativamente el uno del otro (N3...O-H 2.766 Å y N4...O-H 2,760 Å), y son los átomos de nitrógeno con mayor carácter sp^3 los que están actuando como aceptores del mismo (de acuerdo con la sumatoria de los ángulos de enlace alrededor de los átomos de nitrógenos, $\sum \alpha_{(C-N-C)} = 328,18$ y 327,77, para N3 y N4, respectivamente), tal como sucede en el aducto TATU:hidroquinona, previamente publicado por Rivera en el 2007 ⁷⁶. La geometría del fragmento N-C-C-N de la estructura del adamanzano está ligeramente distorsionada de la geometría *syn* periplanar (ángulo diedro N1-C1-C2-N2 de 2,7°).

Figura 4-53: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol **8h** (50% de probabilidad de los elipsoides).



En la estructura supramolecular del cristal **11h**, además de los enlaces de hidrógeno que une las moléculas **3** y **4h**, la estructura cristalina está estabilizada por interacciones intermoleculares tipo apilamientos $\pi \cdots \pi$, con una separación de centroides de 4,057 Å y una inclinación de 0,58° entre los planos de los anillos aromáticos. Esta interacción y los enlaces de hidrógeno permiten el crecimiento del cristal a lo largo de la diagonal del plano *ac* de la red cristalina (figura 4-52).

4.3.4. Análisis por difracción de rayos-X del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-3-nitrofenol (1/2) **11k**.

De acuerdo con el resultado del análisis de la difracción de rayos-X de **11k**, éste cristaliza en un sistema monoclinico, con un grupo espacial *Cm* que indica que se trata de una red centrada en dos caras y con un plano de simetría que divide a la red cristalina en dos mitades iguales (figura 4-55). La unidad asimétrica está constituida por media molécula del aminal **3** y una moléculas de 3-nitrofenol **4k** unidos por medio de un enlace de hidrógeno (distancia O...N, 2,696 Å, figura 4-54). La estructura del adamantano también se biseca en dos mitades generando parámetros geométricos iguales en ambas mitades, con ángulo diedro en el fragmento N-C-C-N de 0,0°. La estructura molecular del fenol **4k** en el cristal es esencialmente planar, el grupo nitro está en una posición pseudo-planar con el plano del anillo aromático. El ángulo diedro entre el plano del grupo nitro y el plano del anillo aromático al cual está unido es de -3,84°.

Figura 4-54: Diagrama ORTEP del aducto 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-3-nitrofenol **11k** (50% de probabilidad de los elipsoides).

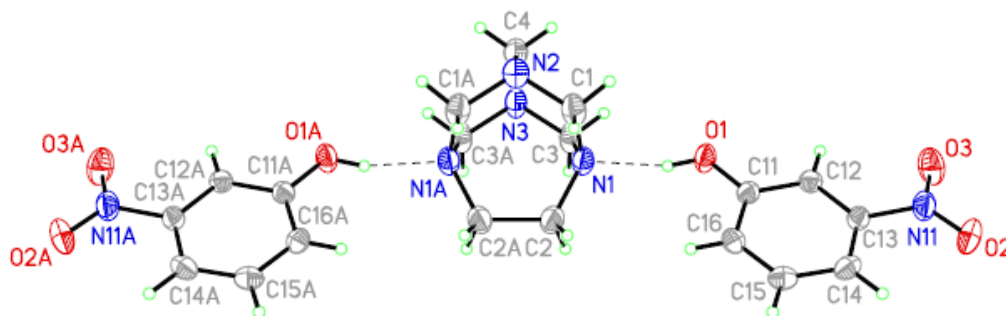
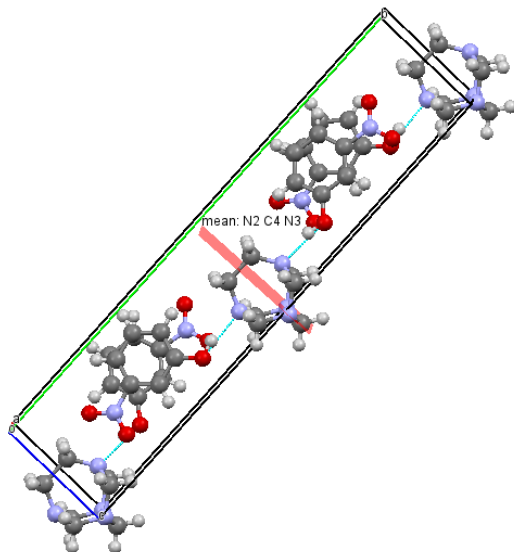


Figura 4-55: Plano de simetría que biseca la red cristalina de **11k**.

La celda unidad del cristal contiene 2 moléculas del amina **3** y 4 moléculas del fenol **4k**, 110 átomos (figura 4-56), y el empaquetamiento muestra interacciones intermoleculares de apilamiento π entre los anillos aromáticos de **4k**, con distancias de separación $\pi \cdots \pi$ de 3,689 Å y una inclinación de 2,0° entre los planos de los anillos aromáticos. Estas interacciones entre los anillos aromáticos de las moléculas del fenol **4k** forman dos bandas paralelas al eje *a* del cristal y separadas una de la otra por las moléculas del amina **3** pero unidas a estas por las interacciones de enlace de hidrógeno formando una estructura supramolecular bidimensional paralela al plano *ab* (figura 4-57).

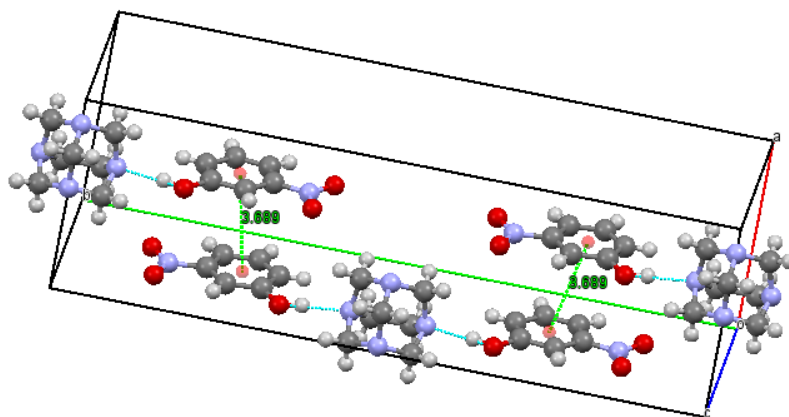
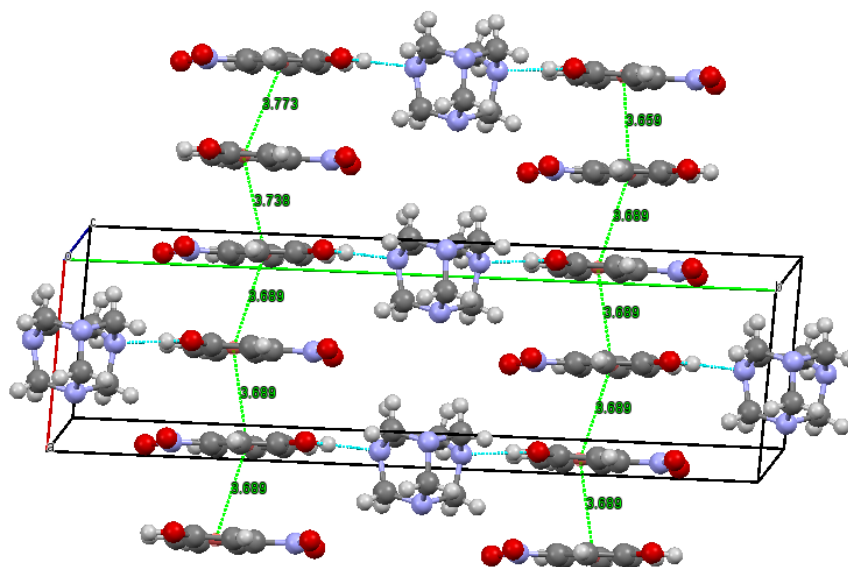
Figura 4-56: Empaquetamiento del cristal del aducto **11k**.

Figura 4-57: Estructura supramolecular del cristal **11k**.

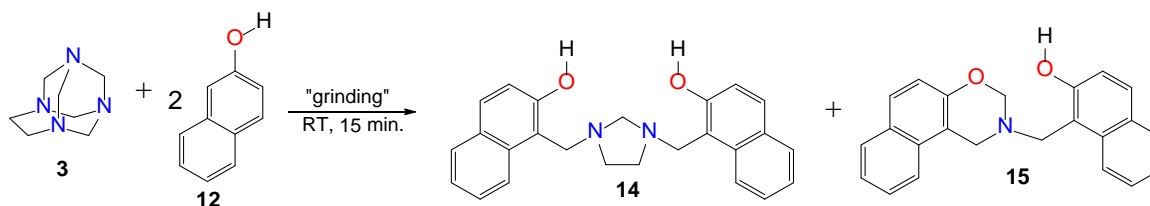


La estructura cristalina de **11k** y **9k** dan muestra de que el fenol **4k** cumple un papel importante en el orden supramolecular de estos cristales al inducir la formación de estas bandas a través de interacciones de apilamiento $\pi \cdots \pi$. Otro resultado notable es el hecho de que en el aducto **11k** los enlaces de hidrógenos se forman en los nitrógenos que hacen parte del puente etilénico, los cuales tienen menos carácter sp^3 y por lo tanto, son los menos básicos. Rivera y colaboradores realizaron cálculos computacionales acerca de la afinidad electrónica del aminal **3**,⁷⁶ llegando a la conclusión de que hay un sitio preferido en **3** para la formación de enlaces de hidrógeno, lo cual indica que en una reacción ácido-base, la formación de esta interacción estará direccionada a este sitio. Este sitio corresponde a los nitrógenos urotropínicos o los que hacen parte del fragmento *gem*-1,2-diamina, los cuales poseen un mayor carácter sp^3 (y por tanto más básicos); sin embargo, como ya se mencionó, en el aducto **11k** se formaron los enlaces de hidrógeno en los nitrógenos menos básicos. Teniendo en cuenta la acidez del fenol **4k** y las características básicas del aminal **3**, este resultado indica que la formación de estos aductos no está gobernada por las reglas del pKa.

4.4 Reacción entre TATU **3** y 2-naftol.

La reacción de TATU **3** con 2-naftol produjo 1,1-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]bis(naftalen-2-ol) **14** y 1-[(2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,3]oxazin-2-il)metil]naftalen-2-ol **15** con rendimientos de 14,9% y 4,52%, respectivamente (figura 4-58). El producto **14** fue obtenido previamente por Nerio en su tesis doctoral⁷⁰, lo que permitió identificarlo a partir de su punto de fusión y sus desplazamientos químicos en el espectro de RMN ¹H en CHCl₃ deuterado. El producto **15** fue caracterizado por espectroscopia IR, RMN ¹H y por difracción de rayos-X de monocristal. La espectroscopía de infrarojo muestra una banda amplia de asociación del tipo N...H-O entre 3650 y 2000 cm⁻¹, y la ausencia de una señal N-H en la región cercana a 3300 cm⁻¹ indica que no hay transferencia de hidrógeno⁸⁷ y por lo tanto que el equilibrio $O-H\cdots N \rightleftharpoons ^-O-H\cdots N^+$ en **15**, esta desplazado hacia la especie neutra, estando en concordancia con otras bases *orto*-Mannich del tipo aminometilfenol. Sin embargo, el espectro de RMN ¹H de **15** evidenció que, a pesar de no existir la transferencia del protón, esta interacción es fuerte⁸⁸⁻⁹⁰, ya que la señal del hidrógeno hidroxílico aparece a un desplazamiento químico de 10,83 ppm (anexo 55).

Figura 4-58: Productos de la reacción de TATU **3** con 2-naftol **12**.

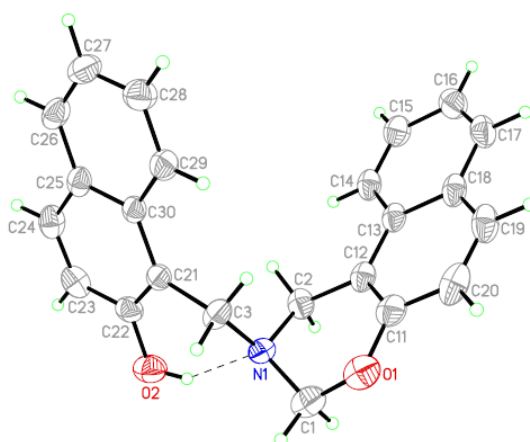


A pesar de que la banda de asociación N...H-O evidencia la posible aminometilación del 2-naftol, el espectro de RMN ¹H (anexo 55) no fue suficiente para proponer con certeza una estructura molecular del compuesto **15**, ya que la región alifática presenta tres señales que integran para dos protones cada uno (desplazamientos químicos de 4,48, 4,62, y 5,00 ppm) y hay ausencia de la señal para los hidrógenos etilénicos propia de BISBIAs y BISBOAs, que son los productos esperados para esta reacción. La región aromática del espectro RMN ¹H de **15** muestra la presencia de señales con la multiplicidad característica

de la aminometilación del 2-naftol como ocurre para la obtención de la correspondiente BISBIA o BISBOA.

Ante la duda sobre la estructura molecular de **15**, se procedió a sintetizar una mayor cantidad de este producto con variaciones en la metodología⁹¹ con el objetivo de realizar ensayos para la obtención de monocristales óptimos para ser sometidos a análisis por difracción de rayos-X. Los monocristales fueron obtenidos por la recristalización del compuesto **15** en etanol y el estudio por difracción de rayos-X de monocristal revela que se trata de una estructura asimétrica que posee una unidad naftoxazínica a la cual se le une una unidad de 2-naftol mediante un puente metilénico (figura 4-59).

Figura 4-59: Diagrama ORTEP del aducto 1-[(2,3-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazin-2-il)metil]naftalen-2-ol **15** (50% de probabilidad de los elipsoides).

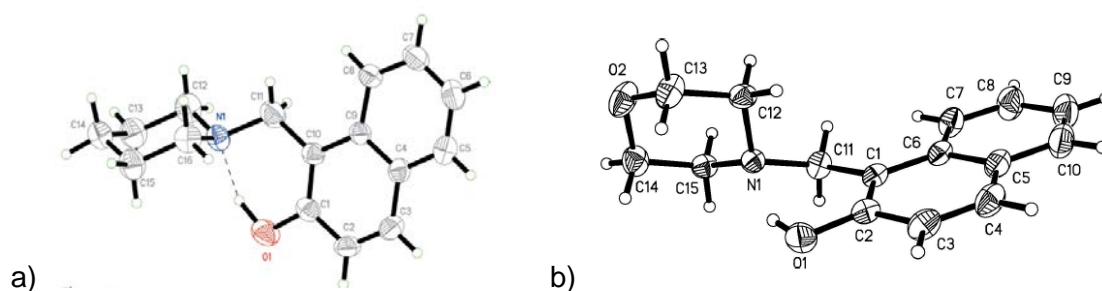


La estructura que muestra la figura 4-59 confirma la presencia de la interacción N...H-O intramolecular observada en el espectro de IR. Los desplazamientos químicos observados en el espectro de RMN ¹H corresponden a los metilenos de la estructura en el siguiente orden: las señales a 4,48 ppm y 4,62, fueron asignadas a los hidrógenos de los fragmentos N-CH₂-C y la señal a 5,00 ppm fue asignada a los hidrógenos del fragmento oxazínico O-CH₂-N. La región aromática del espectro RMN ¹H presenta las señales propias de las dos unidades de 2-naftol sustituido en la posición uno.

El análisis de la difracción de rayos-X de **15** muestra que el anillo oxazínico de seis miembros adopta una conformación de media silla con desplazamientos de los átomos de

N1 y C1 de 0,323 y 0,292 Å, respectivamente, con respecto al plano compuesto por los átomos O1, C11, C12 y C2. Los parámetros “puckering” son $Q = 0,479$ Å, $\theta = 50,0^\circ$ y $\varphi = 98,3^\circ$ para el anillo O1/C1/N1C2/C12/C11. El grupo (2-hidroxinaftalen-1-il)metilo unido al átomo N1 del anillo oxazínico está en posición axial. El grupo naftil (C21-C30) tiene un ángulo diedro de $59,94^\circ$ con el plano del anillo oxazínico definido con los átomos C11-C12 y O1. La longitud de los enlaces N1-C1 y O1-C1 son normales y comparables con los valores correspondientes observados en la estructura 6-bromo-2,4-bis(3-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-1,3-naftoxazina.⁹² El enlace de hidrógeno N...H-O intramolecular forma un “graph set) S(6), donde la distancia N...O es 0,04 y 0,03 Å más larga que las observadas en las estructuras 1-(piperidin-1-ilmetil)-2-naftol⁹³ y 1-morfolinometil-2-naftol,⁹⁴ respectivamente (figura 4-60 a y b).

Figura 4-60: Enlace de hidrógeno intramolecular en a) 1-(piperidin-1-ilmetil)-2-naftol, b) 1-morfolinometil-2-naftol.



El empaquetamiento del cristal resulta esencialmente de dos tipos de interacciones diferentes que unen a dos moléculas de **15** en posición invertida, el más evidente es un contacto C1-H1A... π , el cual forma un dímero invertido (figura 4-61).

Adicionalmente, hay otra interacción C2-H2B... π en el dímero. Interacciones de apilamiento π - π unen dímeros de forma alternada a lo largo del eje *a* con distancia centroide-centroide de 3,626 Å (figura 4-62). Estas columnas están conectadas entre sí por interacciones C14-H14A... π débiles generando una estructura tridimensional (figura 4-63).

Figura 4-61: Dímero formado en el cristal del compuesto **15**.

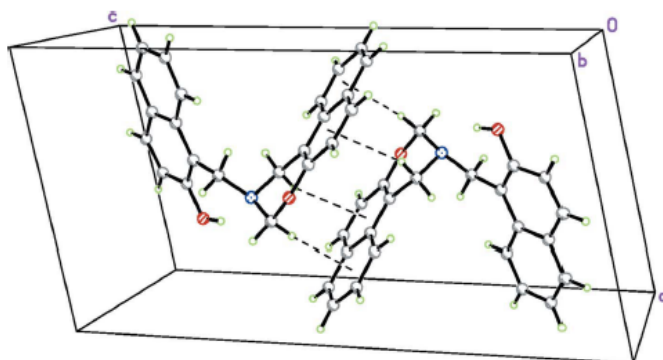


Figura 4-62: Columna a lo largo del eje a, mostrando las interacciones de apilamiento π - π .

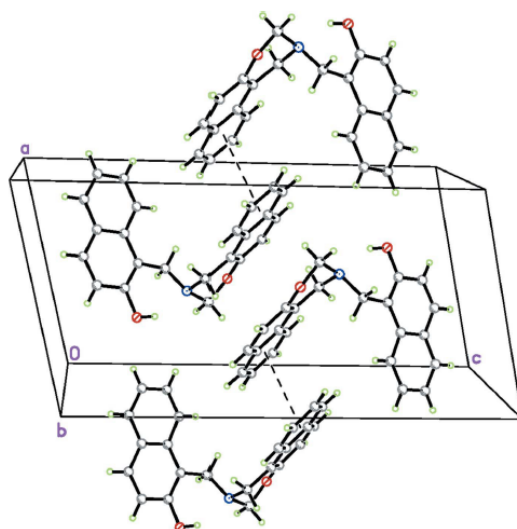
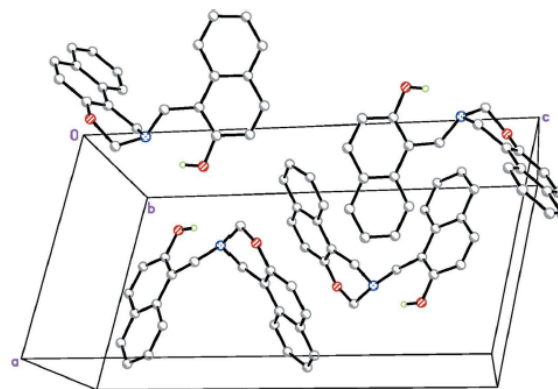


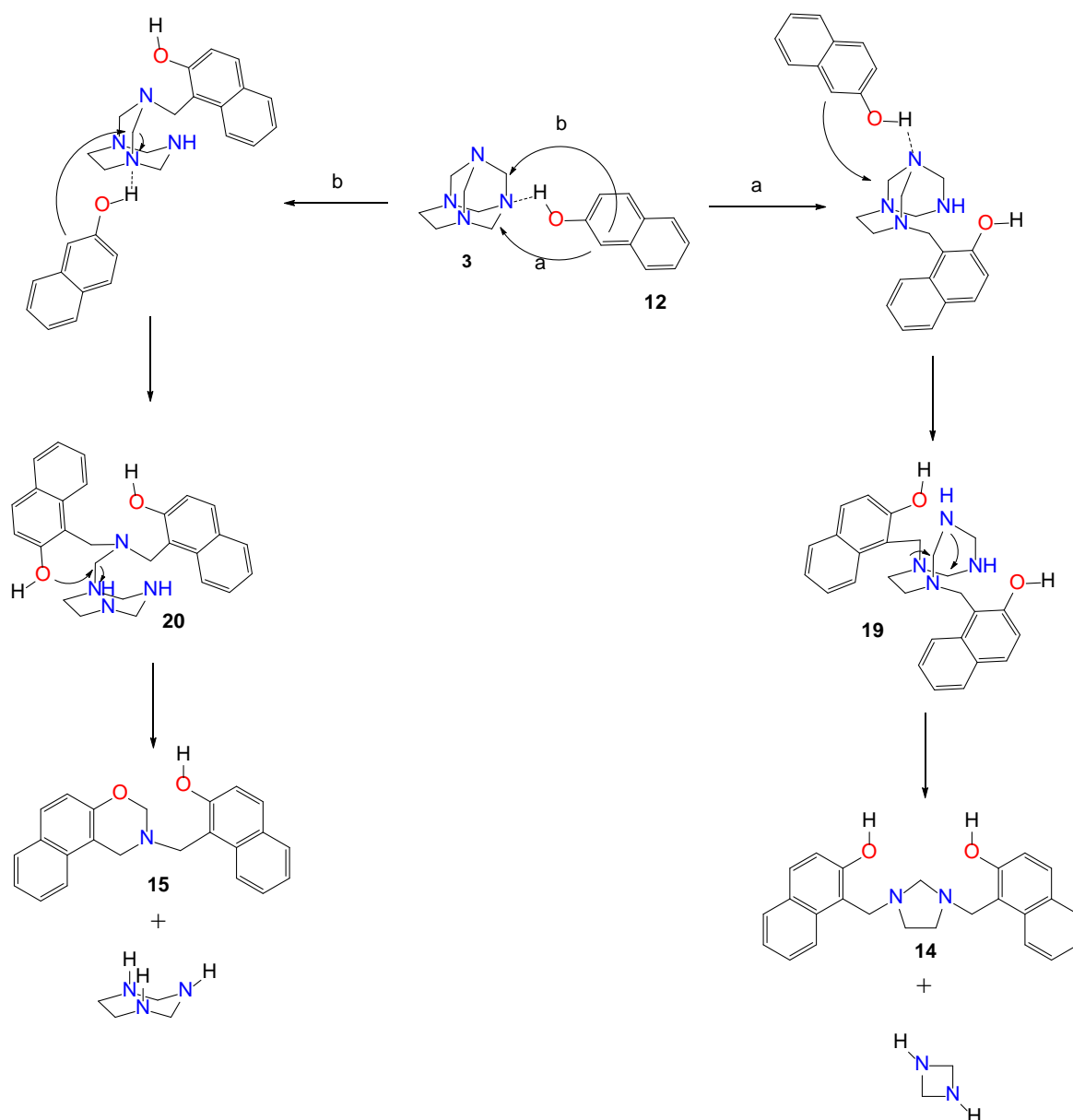
Figura 4-63: Empaquetamiento del cristal **15**.



La formación de los productos de la reacción, compuestos **14** y **15**, se puede explicar por medio de una secuencia de pasos teniendo en cuenta consideraciones realizadas acerca del mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores³⁵ para la obtención de BISBIAs a partir de TATD **2** y fenoles. En primer lugar, La polarización del carbono aminálico mediante la formación de un puente de hidrógeno intermolecular de tipo N...O-H entre los reactivos de partida que activa esta posición. Luego, para la reacción de sustitución electrofílica aromática, la reacción puede seguir dos rutas cada una con un estado de transición basado en el estado de transición cíclico de seis miembros propuesto por Burkhalter⁹⁵, el cual favorece la *orto*-regioselectividad de esta reacción. La primera o ruta *a*, involucra el ataque sobre el carbono aminálico vecinal a un átomo de nitrógeno etilénico, y la segunda o ruta *b*, el ataque nucleofílico sobre el carbono aminálico vecinal al átomo de nitrógeno urotropínico (llamado así por su parecido con los nitrógenos de la urotropina). La ruta *a* sigue los pasos propuestos para la obtención de BISBIAs a partir de TATD **2**, sucesivos ataques de dos moléculas de 2-naftol para la formación del posible intermediario **19** en el que se puede dar dos ataques nucleofílicos intramoleculares para formar **14**. Y la ruta *b*, un segundo puente de hidrógeno sobre uno de los nitrógenos etilénicos y posterior ataque nucleofílico del anillo aromático sobre el metileno activado, genera el intermediario **20** el cual por un ataque nucleofílico intramolecular origina el anillo oxazínico y así el producto **15** (figura 4-64).

La reacción para la obtención de los productos **14** y **15** se ve favorecida por que el 2-naftol **12** es un compuesto aromático altamente activado, de igual manera sucede con la reacción para la obtención de la BISBIA **5j** obtenida a partir de 3-metoxifenol **4j**, el cual posee posiciones activadas por la presencia de dos grupo activadores (hidroxilo y metoxilo). Con estos resultados, y con los obtenidos en la tesis de maestría de Hernández, quien obtuvo las BISBOAs **6h** y **6n** a partir de los fenoles 4-cloro-3,5-dimetilfenol **4h** y 4-clorofenol **4n** en condiciones "solvent free" por calentamiento en baño de aceite, deja en evidencia que la reacción de TATU **3** con fenoles para la obtención de BISBIAs y BISBOAs en condiciones "solvent free" depende del carácter activamente del fenol y de la temperatura de reacción.

Figura 4-64: Secuencias de pasos planteados para la formación de los compuestos **14** y **15**.



4.5 Reacción de TATD 2 y TATU 3 con pirrol 21.

Los intentos para obtener productos de aminometilación a partir de la reacción entre TATD 2 y TATU 3 con pirrol 21, no fueron exitosos. El pirrol 21 se caracteriza por ser muy reactivo frente a electrófilos y además, posee un grupo N-H típico de aminas secundarias, pero con una basicidad mucho menor que la de la dimetilamina, esto se debe a que en el pirrol el par de electrones no compartidos hace parte del sistema conjugado cíclico.⁹⁶ Estas condiciones podrían favorecer a la reacción, ya que de acuerdo con el mecanismo planteado por Rivera y colaboradores³⁵ para la obtención de BISBIAs, en un primer paso podría formarse puentes de hidrógeno entre amina de partida y 21 causando el aumento de la electrodeficiencia de los metilenos aminálicos, y en un segundo paso, darse la reacción de sustitución electrofílica aromática para la aminometilación. La cromatografía en capa delgada mostró que efectivamente la reacción transcurre, ya que terminado el tiempo en el que la mezcla de reactivos fue sometida a “grinding”, la placa revelada con vapores de yodo mostró la presencia de productos con manchas menos intensa que las mostradas por las sustancias de partida. Sin embargo, los intentos para separar la mezcla mediante cromatografía en columna no fueron exitosos.

5. Conclusiones, recomendaciones y publicaciones

5.1 Conclusiones

- En la reacción entre TATD **2** y los fenoles **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4h**, **4i**, **4k** y **4l** usando mecanoquímica, la formación del enlace de hidrógeno no es determinante para que la reacción transcurra hasta la obtención de productos de aminometilación.
- En la reacción entre TATU **3** y los fenoles **4c**, **4d**, **4h**, **4k**, **4l**, **4m** y **4n** usando mecanoquímica, la formación del enlace de hidrógeno no es determinante para que la reacción transcurra hasta la obtención de productos de aminometilación.
- Las reacciones de TATD **2** y TATU **3** con fenoles en condiciones “solvent free” mediante “grinding” manual alcanzaron temperaturas entre los 2,6 y 10,6 °C por encima de la temperatura ambiente.
- En condiciones “solvent free” usando mecanoquímica, la formación de enlaces de hidrógeno a partir de TATU **3** y los fenoles **4k** no está gobernada por las reglas de pKa.
- A partir de la reacción entre TATU **3** y 3-metoxifenol **4j**, en condiciones “solvent free” y a temperatura ambiente, se obtuvo la BISBIA 5,5'-dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol **5j**.
- A partir de la reacción entre TATU **3** y 2-naftol **12**, en condiciones “solvent free” y a temperatura ambiente, se obtuvo una nueva naftoxazina, la 1-[(2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,3]oxazin-2-il)metil]naftalen-2-ol **15**.
- A partir de la reacción entre TATD **2** y los fenoles **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4f**, **4g** y **4k**, usando mecanoquímica, se obtuvieron los aductos **8a**, **9b**, **8c**, **9d**, **9f**, **9g** y **9k**.
- A partir de la reacción entre TATU **3** y los fenoles **4c**, **4d**, **4h**, **4k**, **4m** y **4n**, usando mecanoquímica, se obtuvieron los aductos **11c**, **11d**, **11h**, **11k**, **4m** y **4n**.

5.2 Recomendaciones

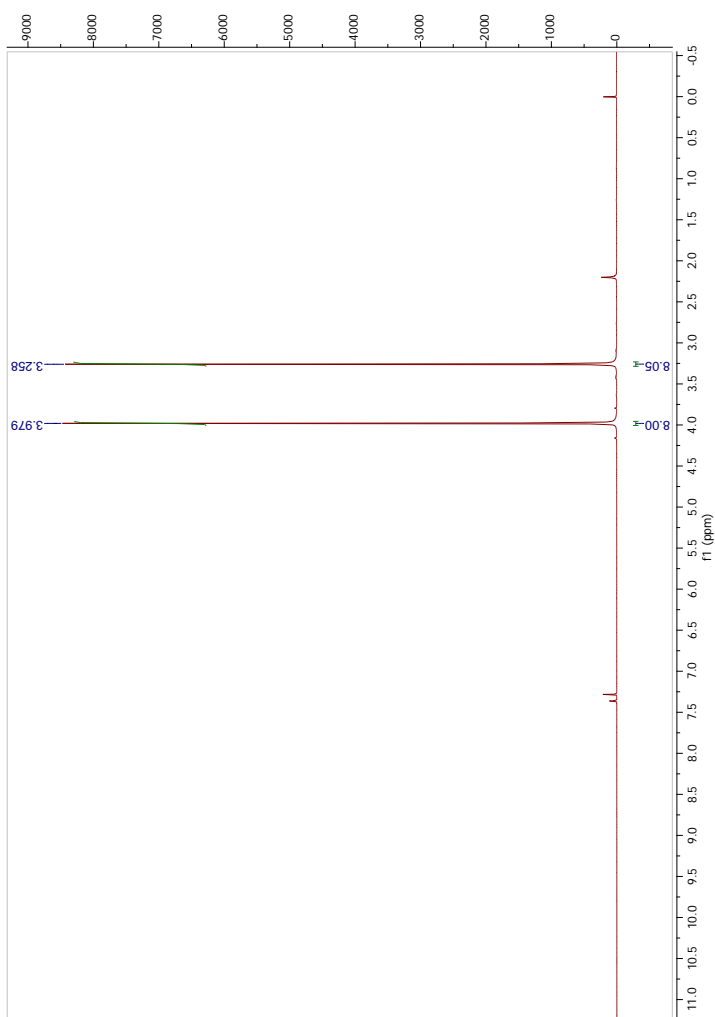
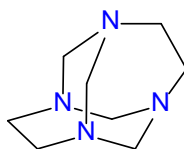
- Estudiar las reacciones entre los aminaes **2** y **3** con fenoles en condiciones “solvent free” y usando mecanoquímica, con el uso de equipos automatizados como el molino de bolas vibratorio y el molino planetario de bolas.
- Obtener aductos a partir de TATU **3** con otros fenoles con sustituyentes electroattractores y electrodonores, y evaluar la influencia de estos sustituyentes en la formación de los enlaces de hidrógeno.
- Realizar reacciones entre los aductos derivados de TATD **2** y TATU **3** obtenidos en esta tesis doctoral, con otros nucleófilos empleando otros métodos de activación más energéticos.

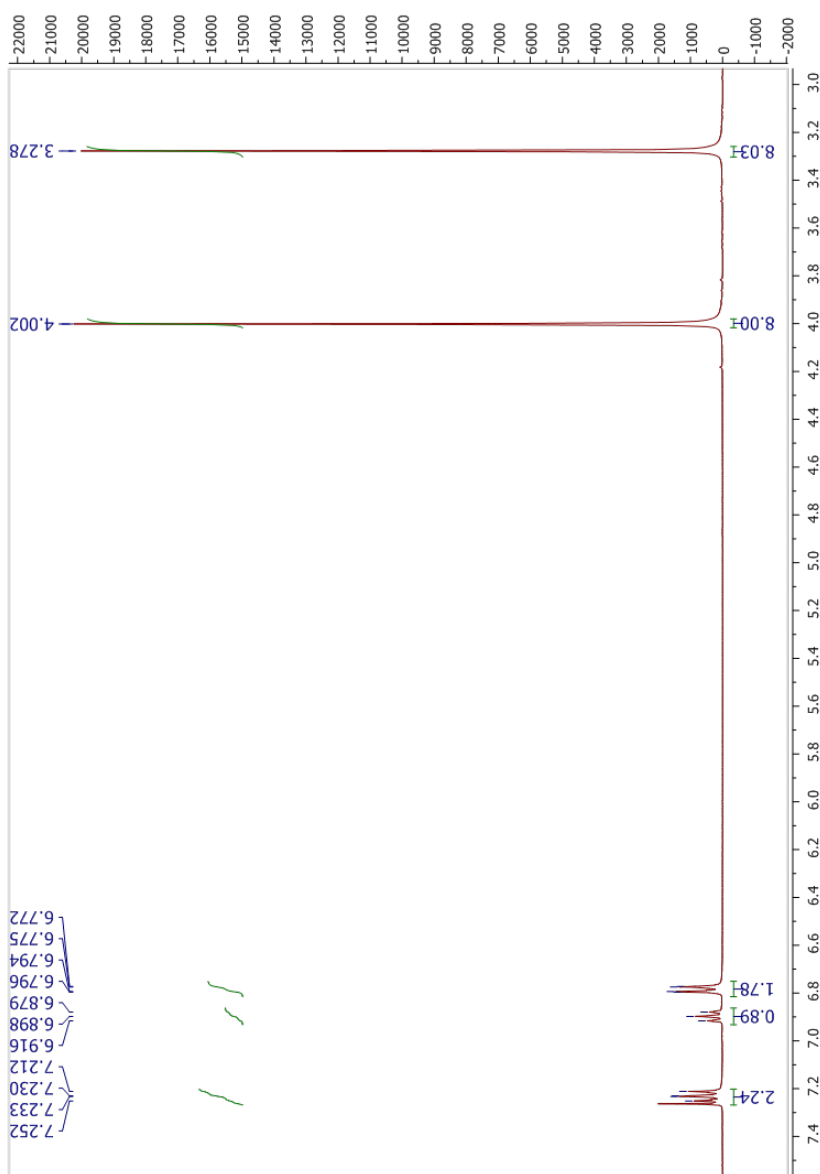
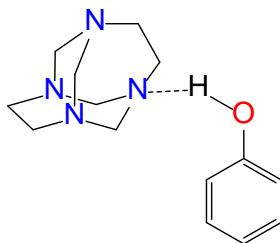
5.3 Publicaciones

- Rivera, A.; Uribe, J. M.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 463.
- Rivera, A.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 737.
- Rivera, A.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 1089.
- Rivera, A.; Rojas, J. J.; Osorio, H. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2016**, E72, 1648.
- Rivera, A.; Rojas, J. J.; Sadat-Bernal, J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2016**, E72, 1651.
- Rivera, A.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2017**, E73, 1692.
- Rivera, A.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Crystals.* **2018**, 8, 309.

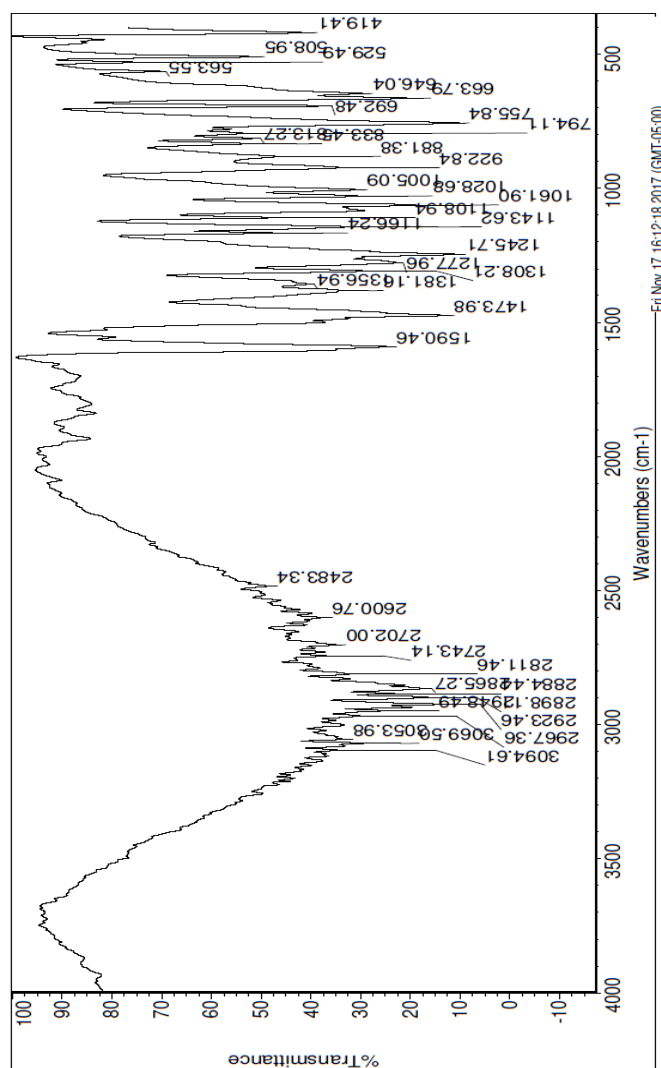
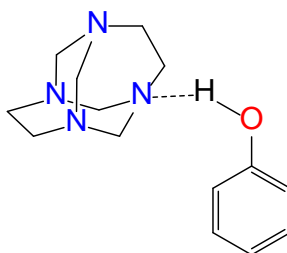
Anexos

Anexo 1: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano 2.

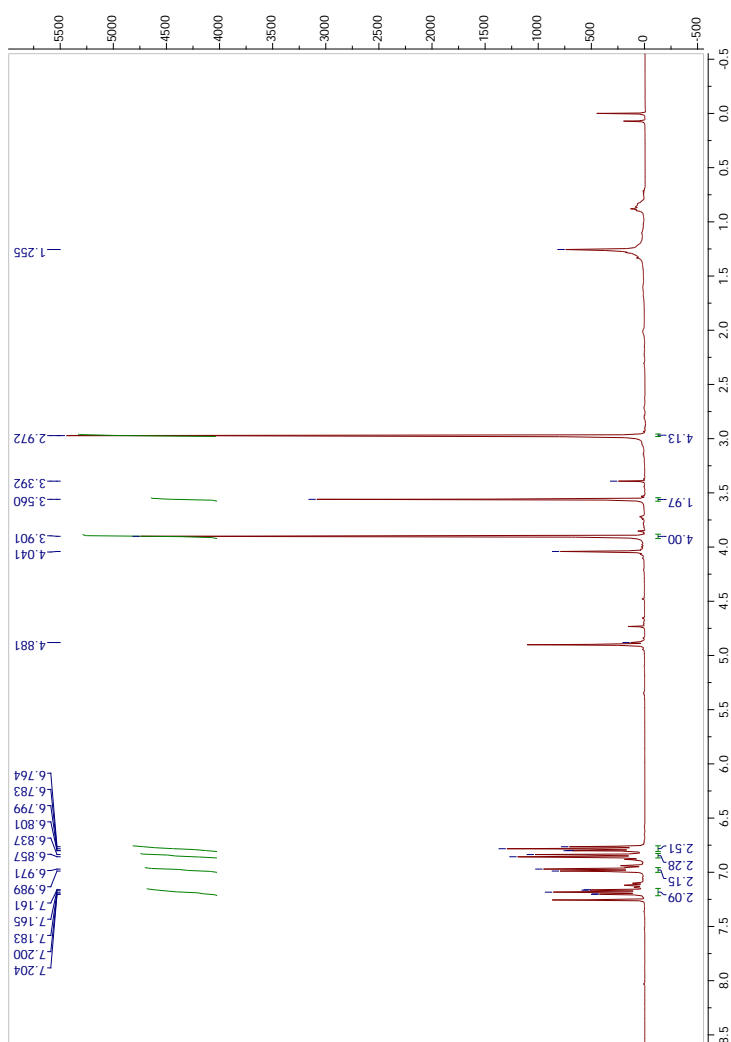
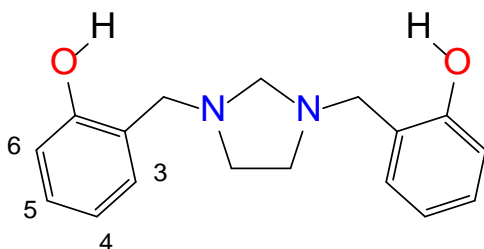


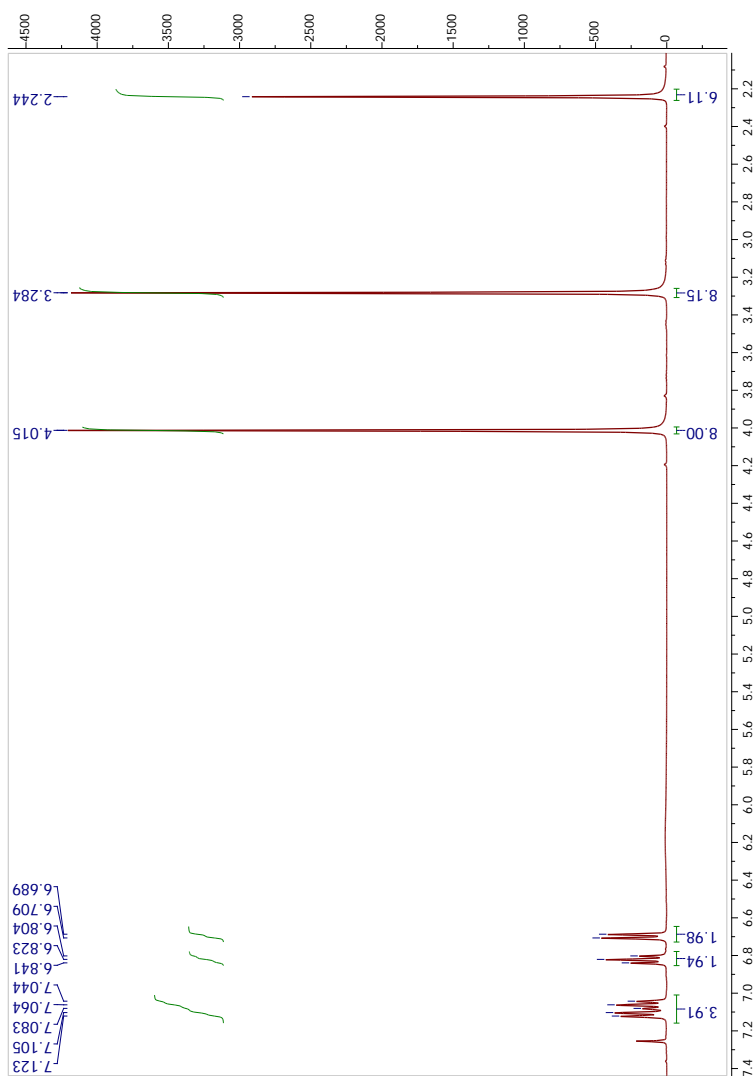
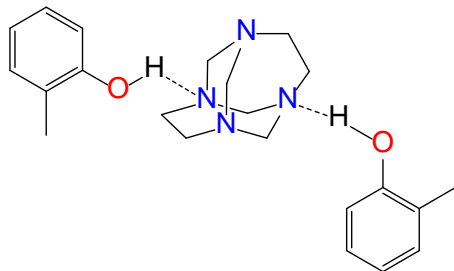
Anexo 2: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 3,8]dodecano-fenol 8a.

Anexo 3: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-fenol 8a.

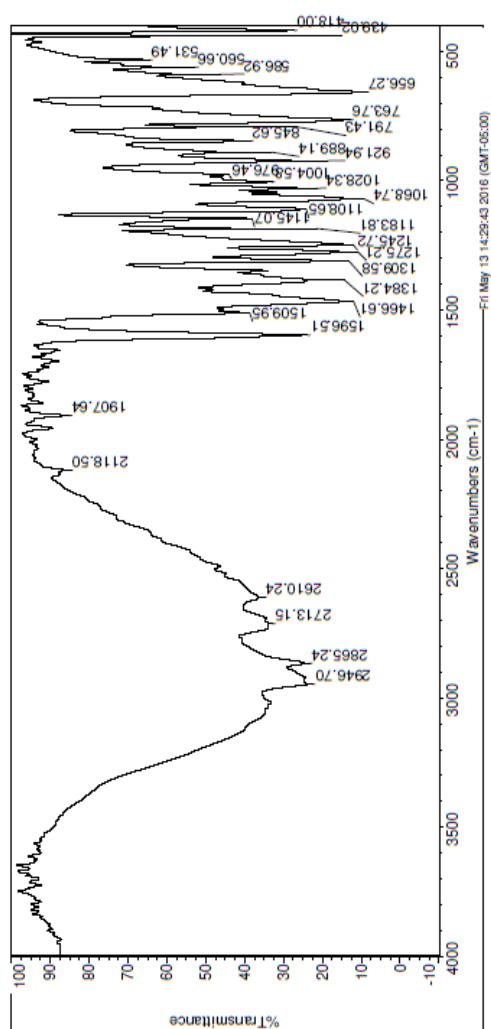
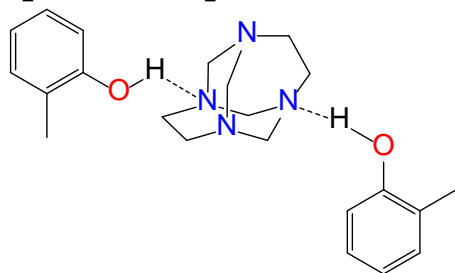


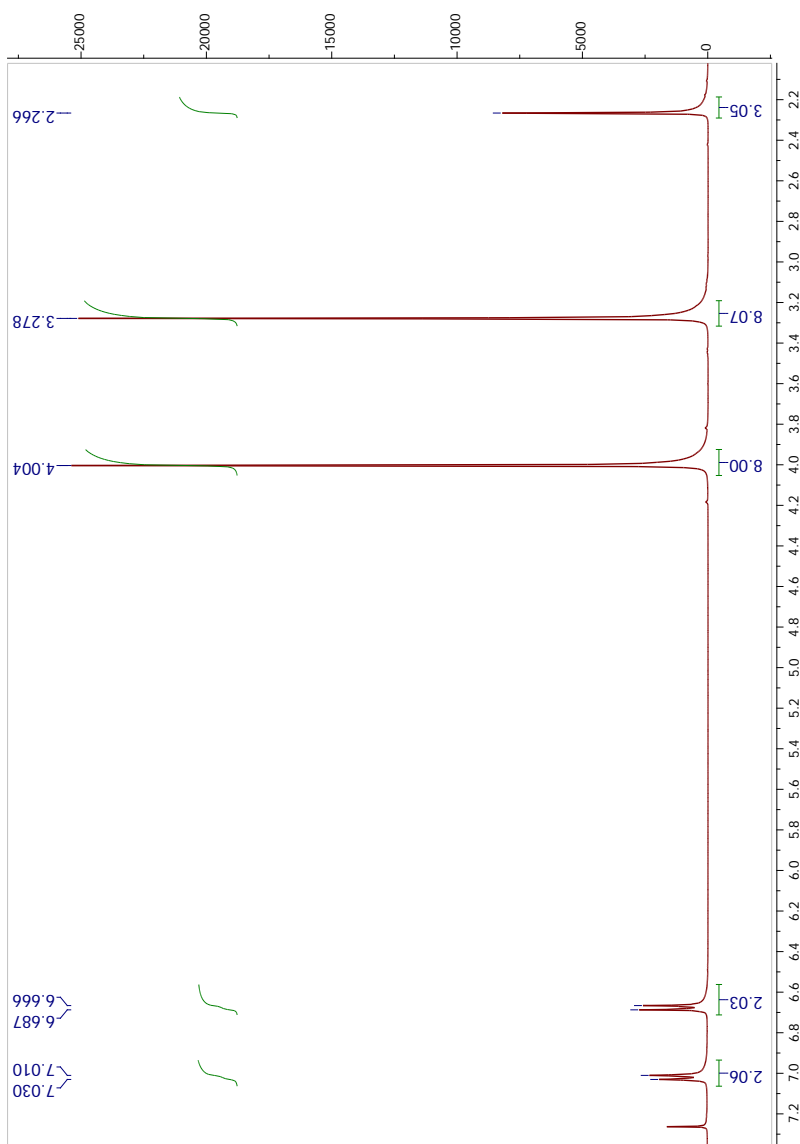
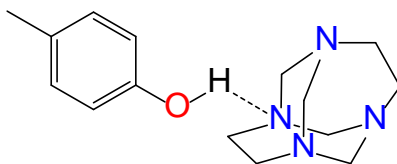
Anexo 4: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5a.



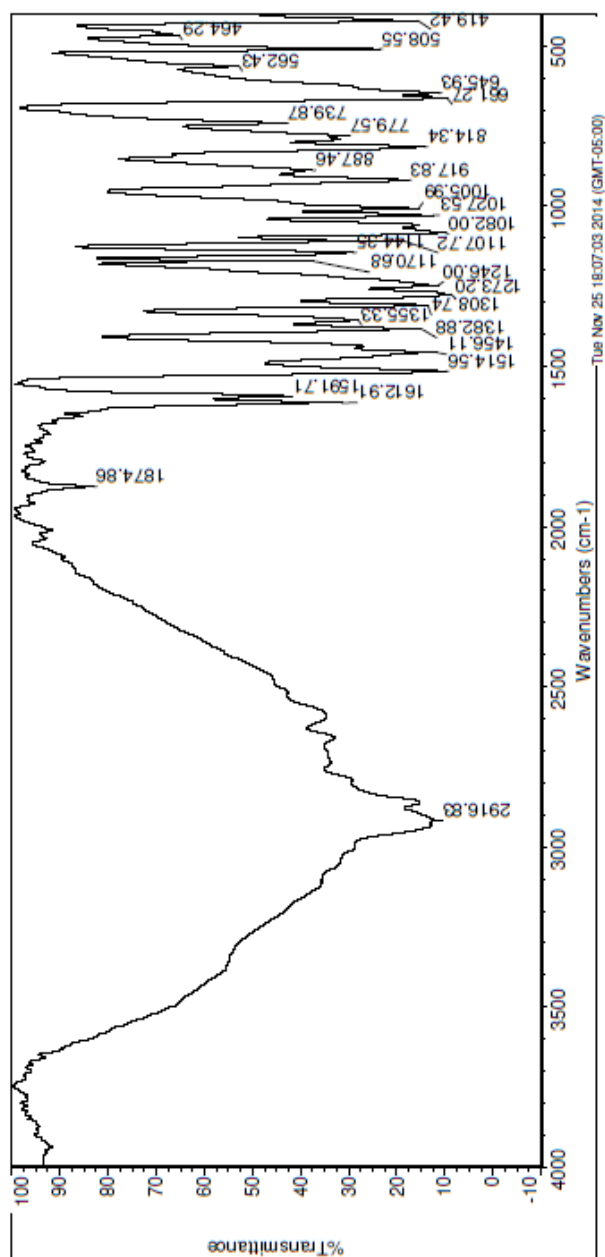
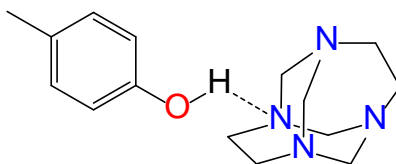
Anexo 5: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-metilfenol 9b.

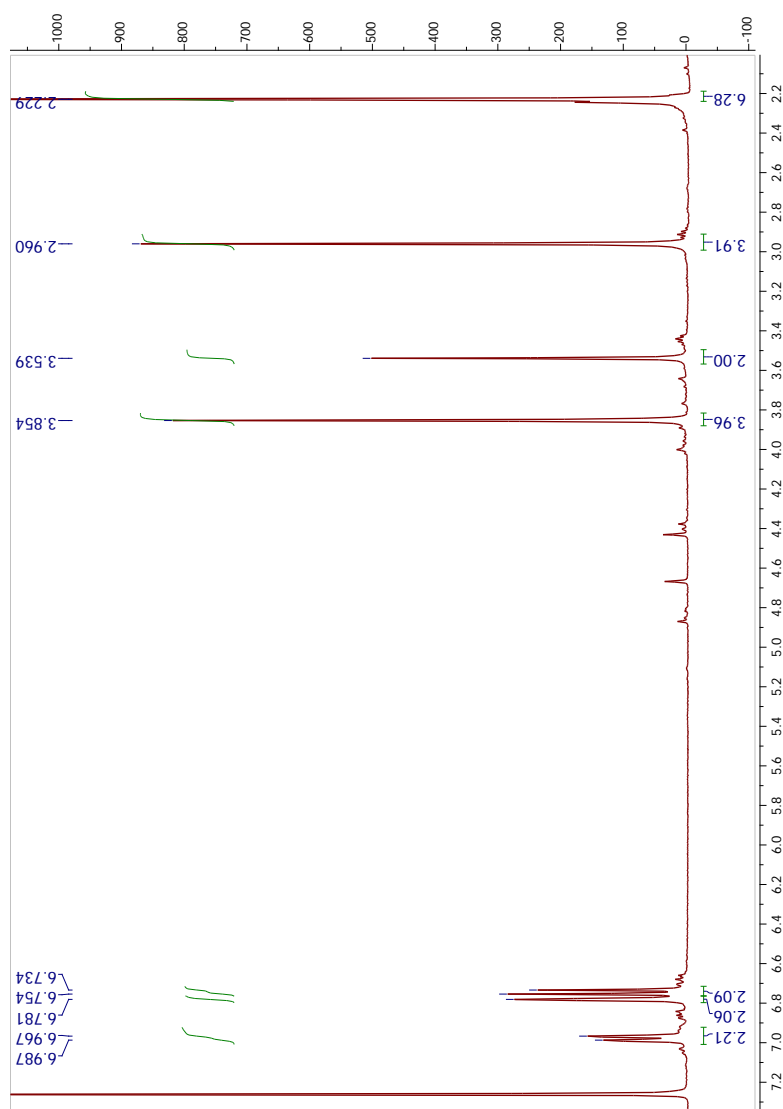
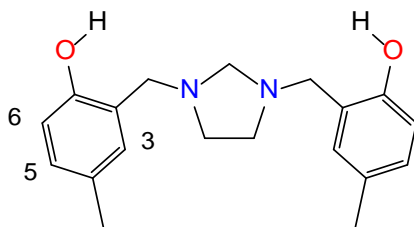
Anexo 6: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-metilfenol 9b.



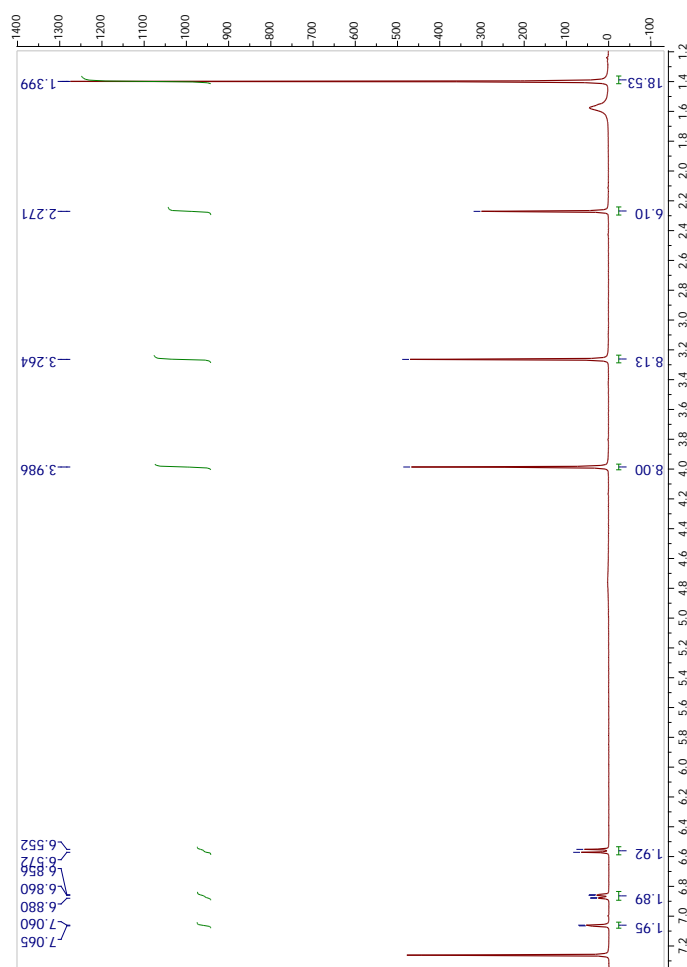
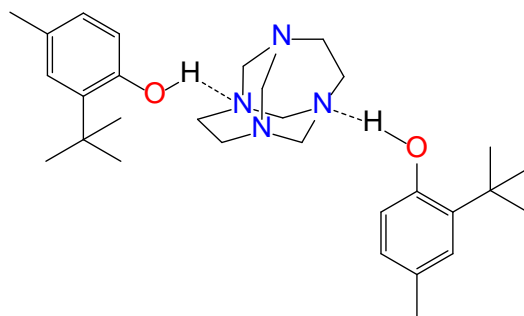
Anexo 7: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-metilfenol 8c.

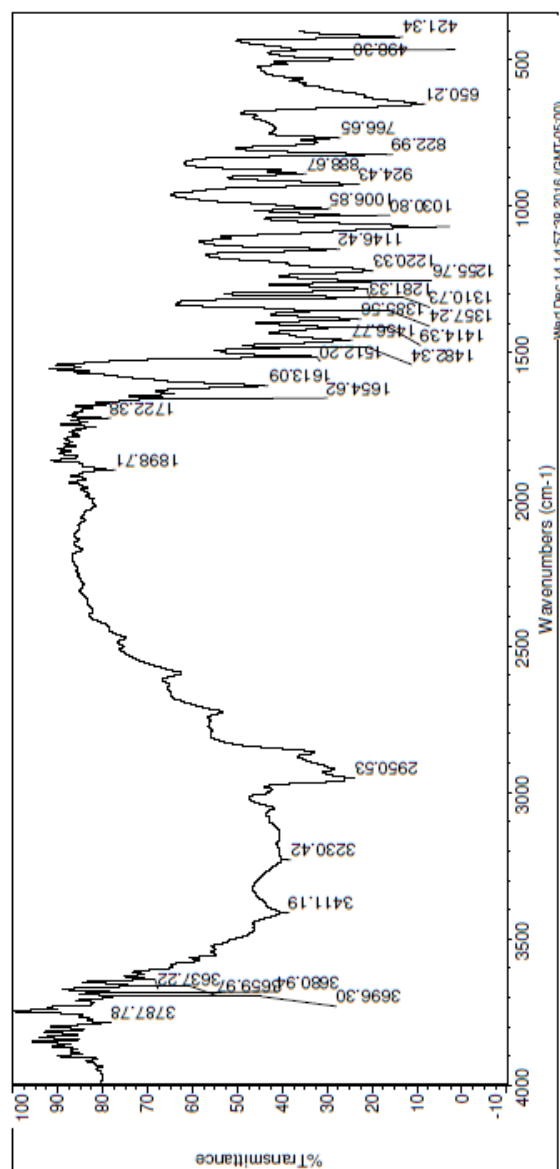
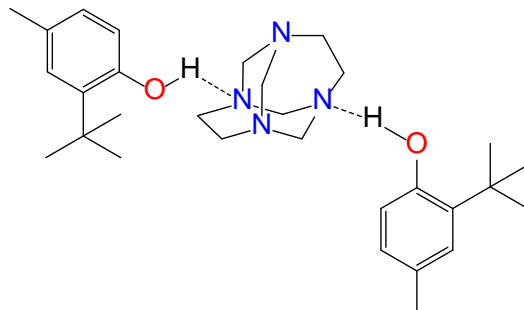
Anexo 8: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-metilfenol 8c.



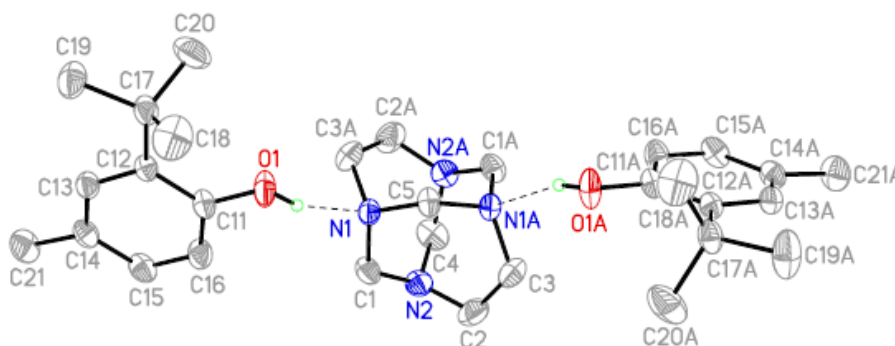
Anexo 9: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 4,4'-Dimetil-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5c.

Anexo 10: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 3,8]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol **9d.**



Anexo 11: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol 9d.

Anexo 12: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol **9d (50 % de probabilidad de los elipsoides).**

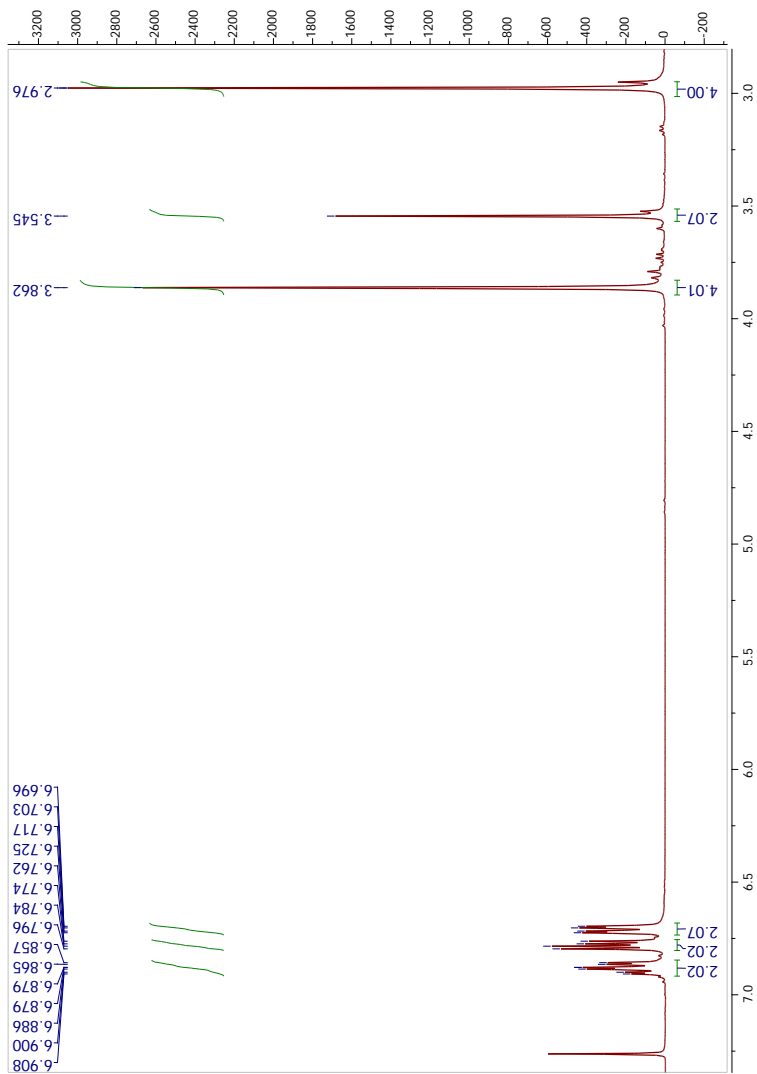
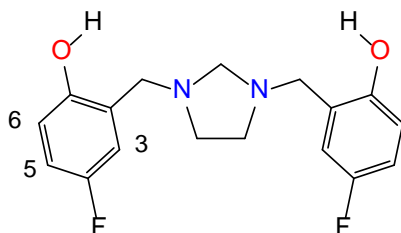


Enlace de hidrógeno [Å y °].

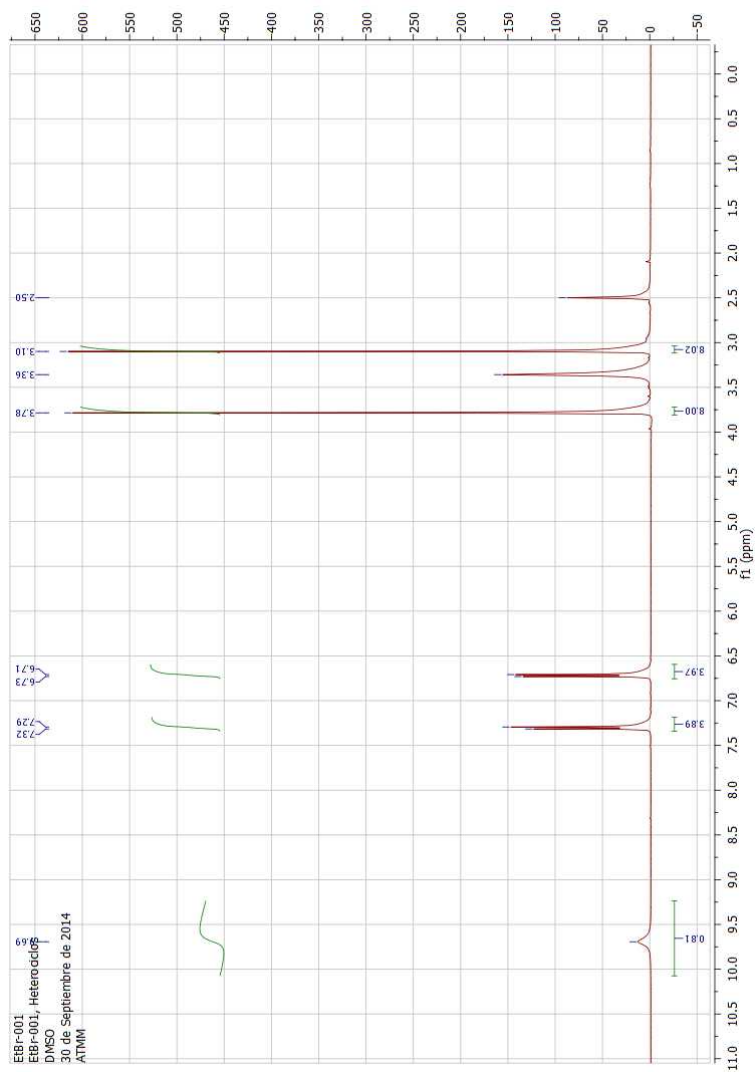
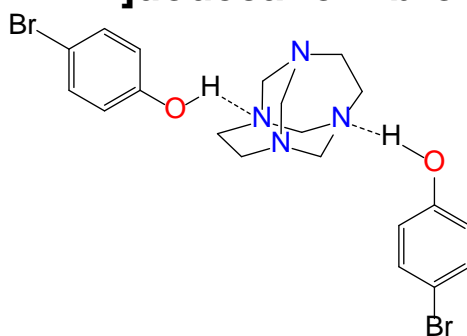
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...N(1)	0.88(2)	2.01(2)	2.8534(15)	161.6(17)

Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

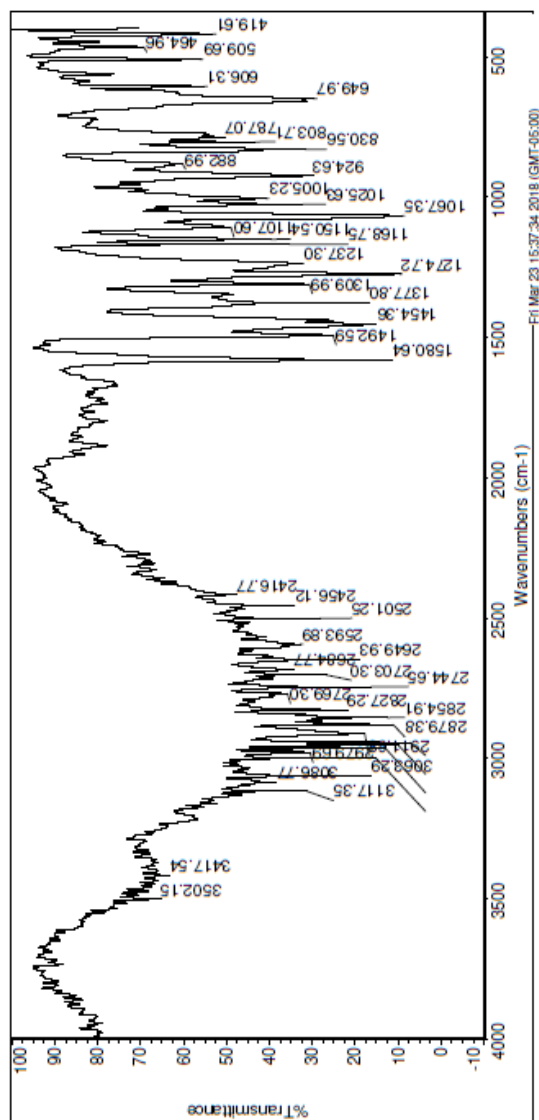
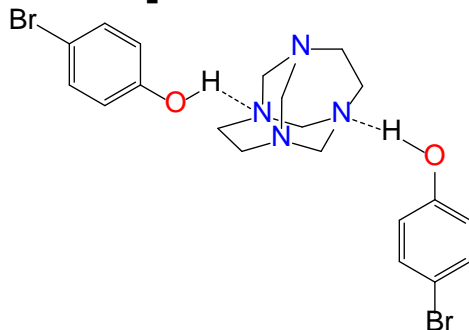
N(1)-C(5)	1.4680(13)	C(12)-C(13)	1.4016(16)	C(3)1-N(1)-C(1)	114.05(11)
N(1)-C(3)#1	1.4694(17)	C(12)-C(17)	1.5353(17)	C(1)-N(2)-C(2)	114.42(12)
N(1)-C(1)	1.4761(17)	C(13)-C(14)	1.3961(18)	C(1)-N(2)-C(4)	115.31(10)
N(2)-C(1)	1.4517(17)	C(14)-C(15)	1.3874(19)	C(2)-N(2)-C(4)	114.44(11)
N(2)-C(2)	1.456(2)	C(14)-C(21)	1.5159(18)	N(2)-C(1)-N(1)	119.16(10)
N(2)-C(4)	1.4615(16)	C(15)-C(16)	1.3868(19)	N(2)-C(2)-C(3)	117.06(12)
C(2)-C(3)	1.510(2)	C(17)-C(20)	1.533(2)	N(1)1-C(3)-C(2)	116.84(11)
O(1)-C(11)	1.3760(15)	C(17)-C(19)	1.5328(19)	N(2)1-C(4)-N(2)	118.16(16)
O(1)-H(1)	0.88(2)	C(17)-C(18)	1.533(2)	N(1)-C(5)-N(1)	119.17(14)
C(11)-C(16)	1.3920(18)	C(5)-N(1)-C(3)	113.69(9)	O(1)-C(11)-C(16)	20.38(11)
C(11)-C(12)	1.4086(17)	C(5)-N(1)-C(1)	114.72(9)	O(1)-C(11)-(12)	119.23(11)

Anexo 13: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 4,4'-Difluor-2,2'-[imidazolidine-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5e.

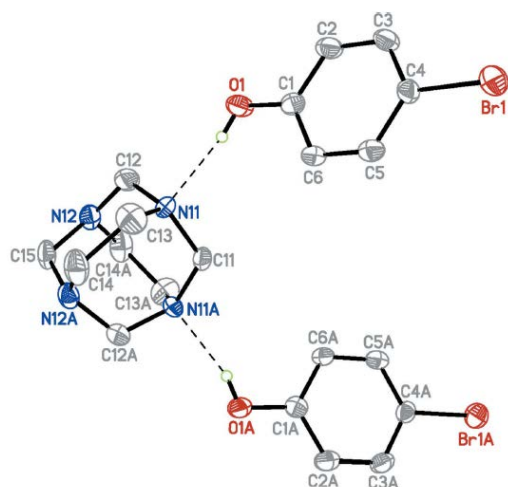
Anexo 14: Espectro RMN ^1H (400 MHz, DMSO) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 3,8]dodecano-4-bromofenol 9f.



Anexo 15: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-bromofenol 9f.



Anexo 16: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.4.1.13,8]dodecano-4-bromofenol 9f (50 % de probabilidad de los elipsoides).



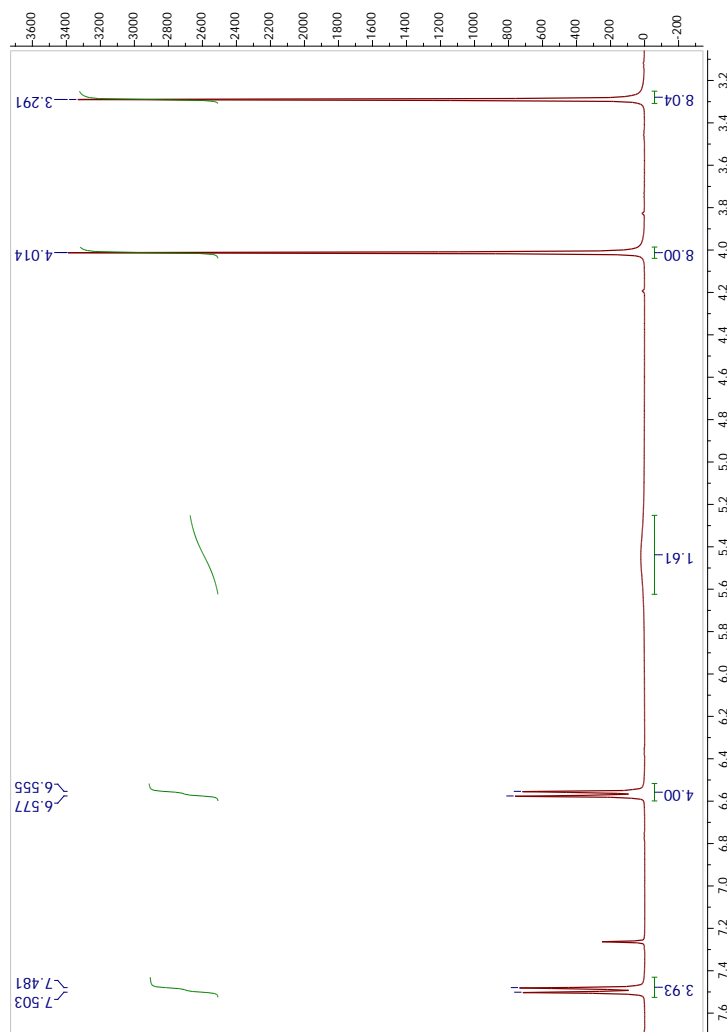
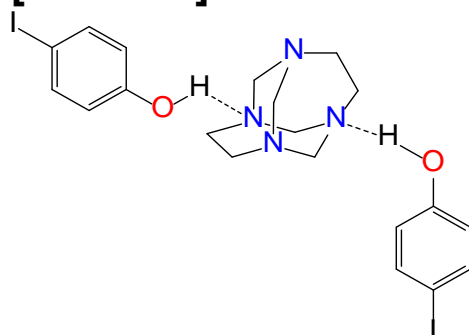
Enlace de hidrógeno [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)—H(1) ...N(11)	0.78 (7)	1.97 (7)	2.705 (5)	158 (7)
C(3)—H(3)...O(1ii)	0.95	2.42	3.347 (6)	164
C(13)—H(13A)...Br(1iii)	0.99	2.89	3.833 (6)	159

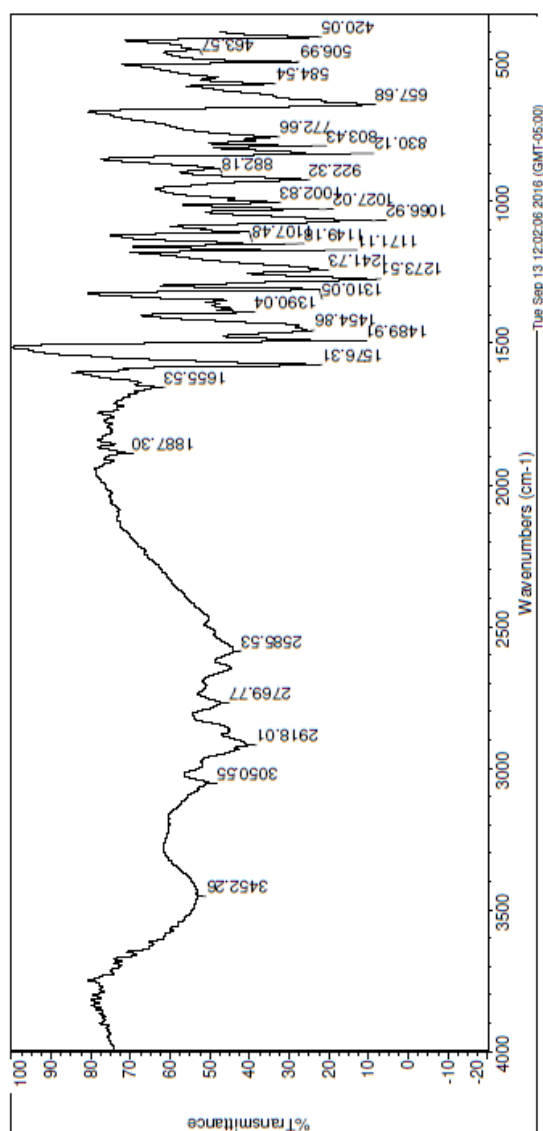
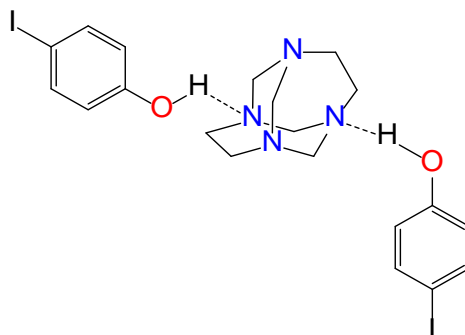
Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

Br1—C4	1.907 (5)	N12—C14i	1.462 (8)	C6—C5—C4	119.6 (4)
O1—C1	1.355 (6)	C11—N11i	1.456 (5)	C5—C6—C1	120.1 (4)
O1—H1	0.78 (7)	C13—C14	1.520 (8)	N12—C12—N11	119.5 (4)
C1—C2	1.388 (7)	C14—N12i	1.462 (8)	N11—C13—C14	116.4 (5)
C1—C6	1.393 (7)	C15—N12i	1.453 (6)	N12i—C14—C13	116.6 (5)
C2—C3	1.380 (8)	C1—O1—H1	107 (5)	C11—N11—C13	113.2 (3)
C3—C4	1.381 (7)	O1—C1—C2	117.4 (5)	C11—N11—C12	115.3 (4)
C4—C5	1.384 (7)	O1—C1—C6	123.1 (5)	C13—N11—C12	113.9 (4)
C5—C6	1.380 (8)	C2—C1—C6	119.5 (5)	C12—N12—C15	114.7 (4)
N11—C11	1.456 (5)	C3—C2—C1	120.4 (5)	C12—N12—C14i	114.9 (4)
N11—C13	1.470 (8)	C2—C3—C4	119.6 (4)	C15—N12—C14i	114.8 (4)
N11—C12	1.482 (7)	C3—C4—C5	120.8 (5)	N11—C11—N11i	119.3 (5)
N12—C12	1.441 (7)	C3—C4—Br1	119.8 (4)	N12i—C15—N12	118.2 (6)
N12—C15	1.453 (6)	C5—C4—Br1	119.4 (4)		

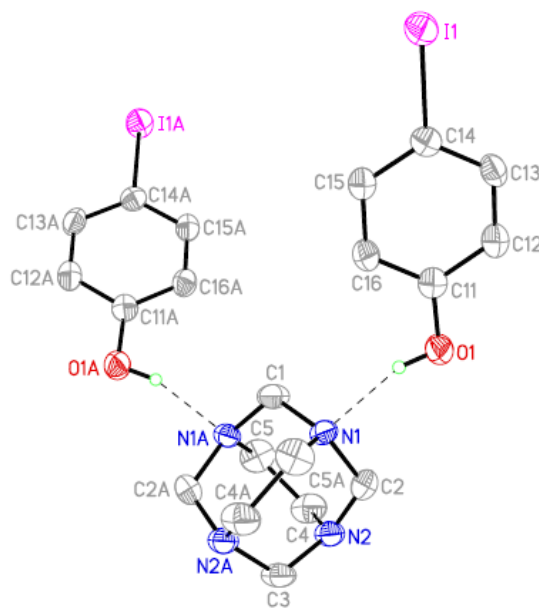
Anexo 17: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-iodofenol 9g.



Anexo 18: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-iodofenol 9g.



Anexo 19: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-yodofenol 9g (50 % de probabilidad de los elipsoides).



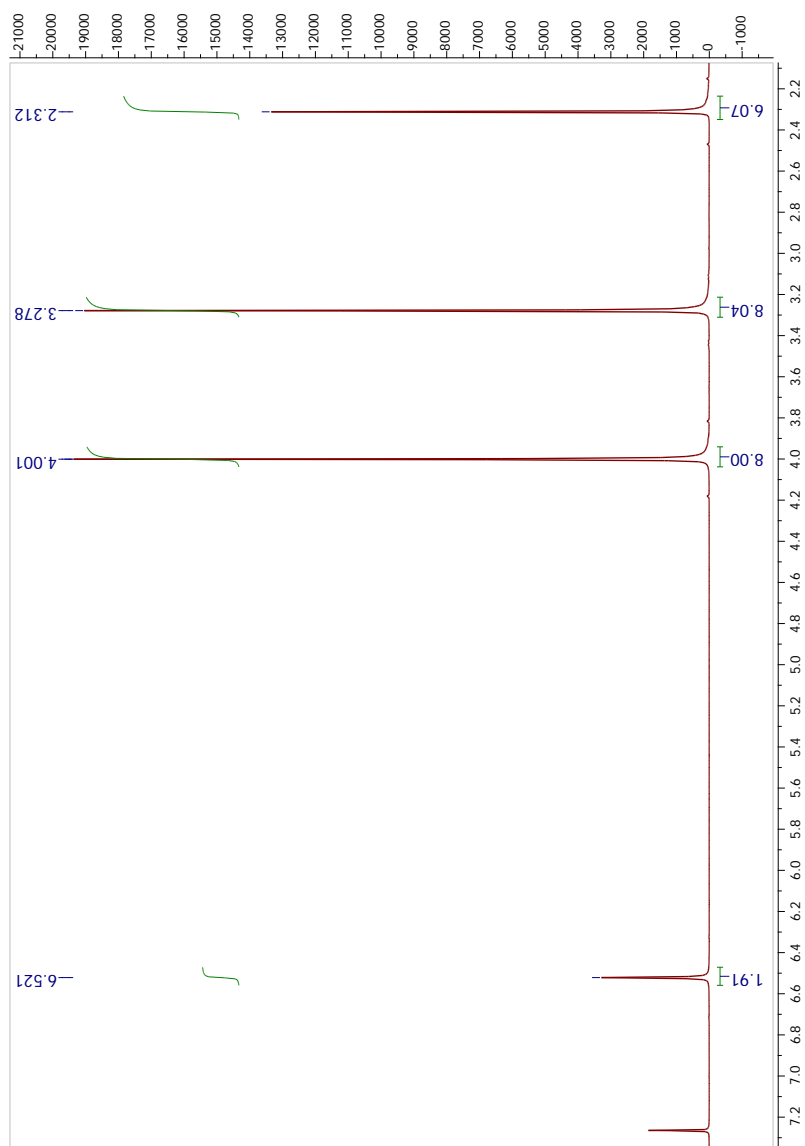
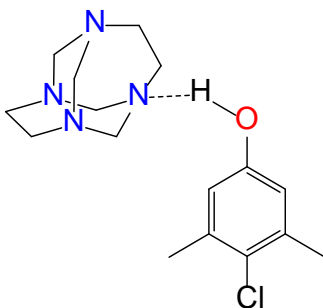
Enlace de hidrógeno [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(5)-H(5B)...I(1)#2	0.99	3.03	3.961(7)	158.1
O(1)-H(1)...N(1)	0.838(14)	1.96(4)	2.741(6)	154(7)
C(13)-H(13)...O(1)#3	0.95	2.53	3.455(6)	165.2

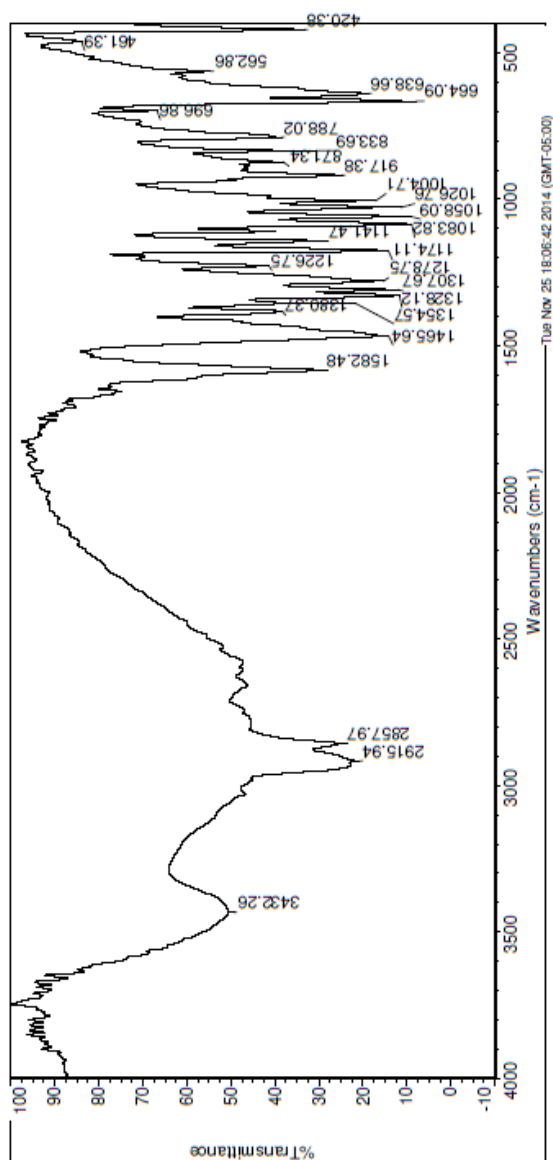
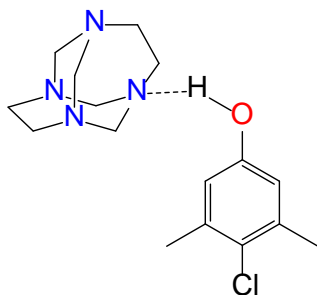
Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

N(1)-C(1)	1.458(5)	C(13)-C(14)	1.398(8)	N(1)#1-C(5)-C(4)	116.4(5)
N(1)-C(5)	1.474(7)	C(14)-C(15)	1.382(7)	O(1)-C(11)-C(16)	122.6(5)
N(1)-C(2)	1.478(7)	C(15)-C(16)	1.401(8)	O(1)-C(11)-C(12)	117.7(5)
N(2)-C(2)	1.440(8)	C(1)-N(1)-C(5)	112.8(4)	C(16)-C(11)-C(12)	119.6(5)
N(2)-C(3)	1.453(6)	C(1)-N(1)-C(2)	115.3(4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.8(5)
N(2)-C(4)	1.472(8)	C(5)#1-N(1)-C(2)	114.4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	119.3(5)
C(4)-C(5)	1.520(9)	C(2)-N(2)-C(3)	114.5(4)	C(15)-C(14)-C(13)	120.8(5)
I(1)-C(14)	2.106(5)	C(2)-N(2)-C(4)	115.1(5)	C(15)-C(14)-I(1)	119.5(4)
O(1)-C(11)	1.361(6)	C(3)-N(2)-C(4)	114.4(4)	C(13)-C(14)-I(1)	119.8(4)
O(1)-H(1)	0.838(14)	N(1)-C(1)-N(1)	119.2(6)	C(14)-C(15)-C(16)	119.8(5)
C(11)-C(16)	1.395(7)	N(2)-C(2)-N(1)	119.8(4)	C(11)-C(16)-C(15)	119.7(5)
C(11)-C(12)	1.397(8)	N(2)-C(3)-N(2)	118.8(7)		
C(12)-C(13)	1.381(9)	N(2)-C(4)-C(5)	116.5(5)		

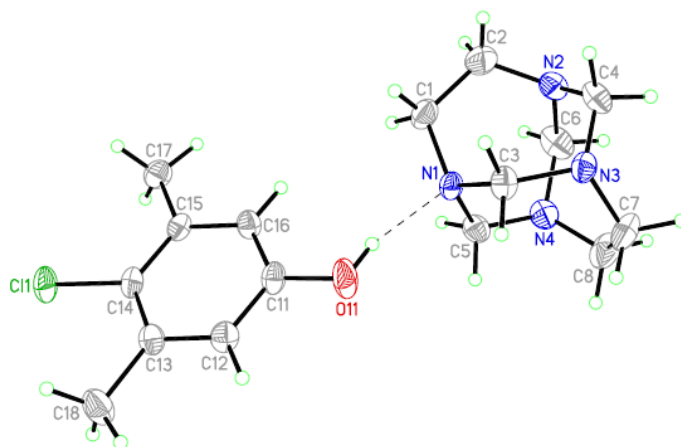
Anexo 20: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 3,8]dodecano:4-cloro-3,5-dimetilfenol 8h.



Anexo 21: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 8h.



Anexo 22: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 8h (50 % de probabilidad de los elipsoides).

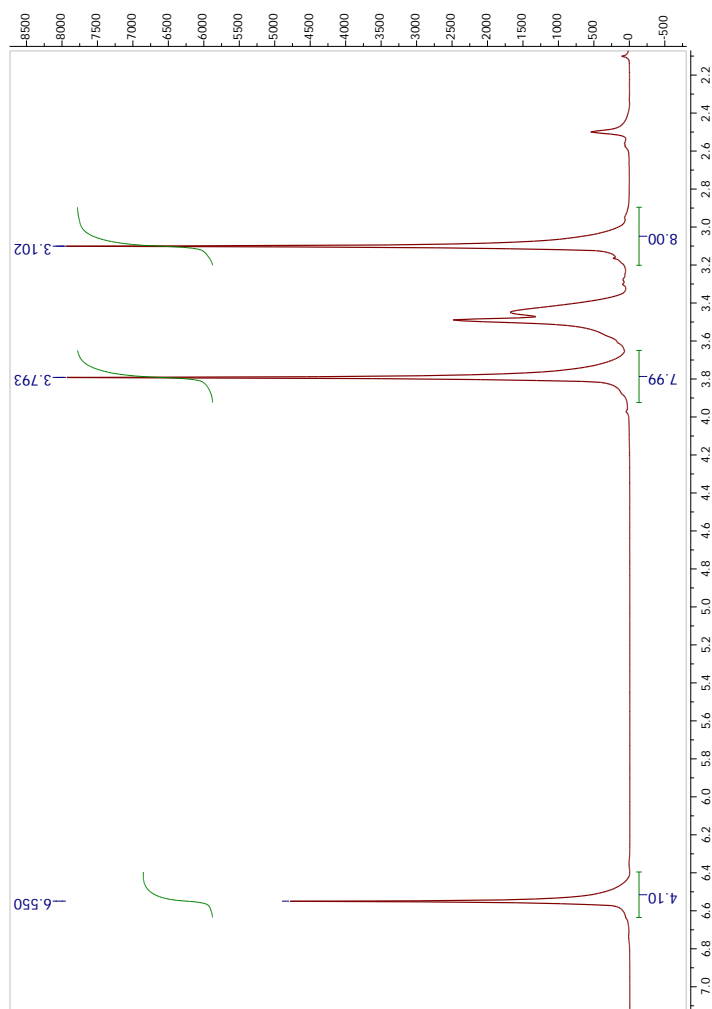
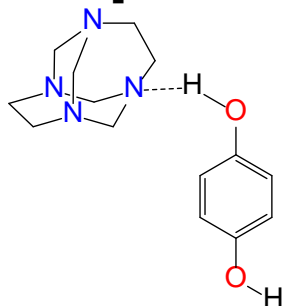


Enlace de hidrógeno [Å y °].

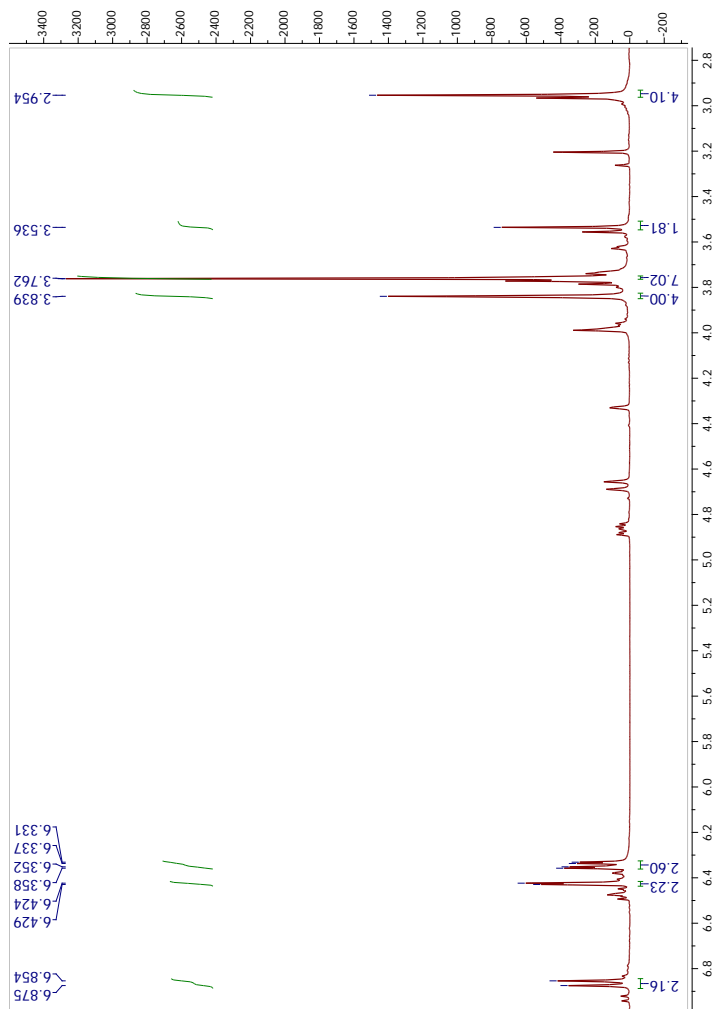
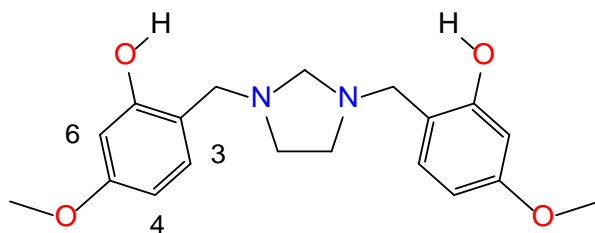
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(11)-H(11)...N(1)	0.85(4)	1.92(4)	2.752(2)	165(3)

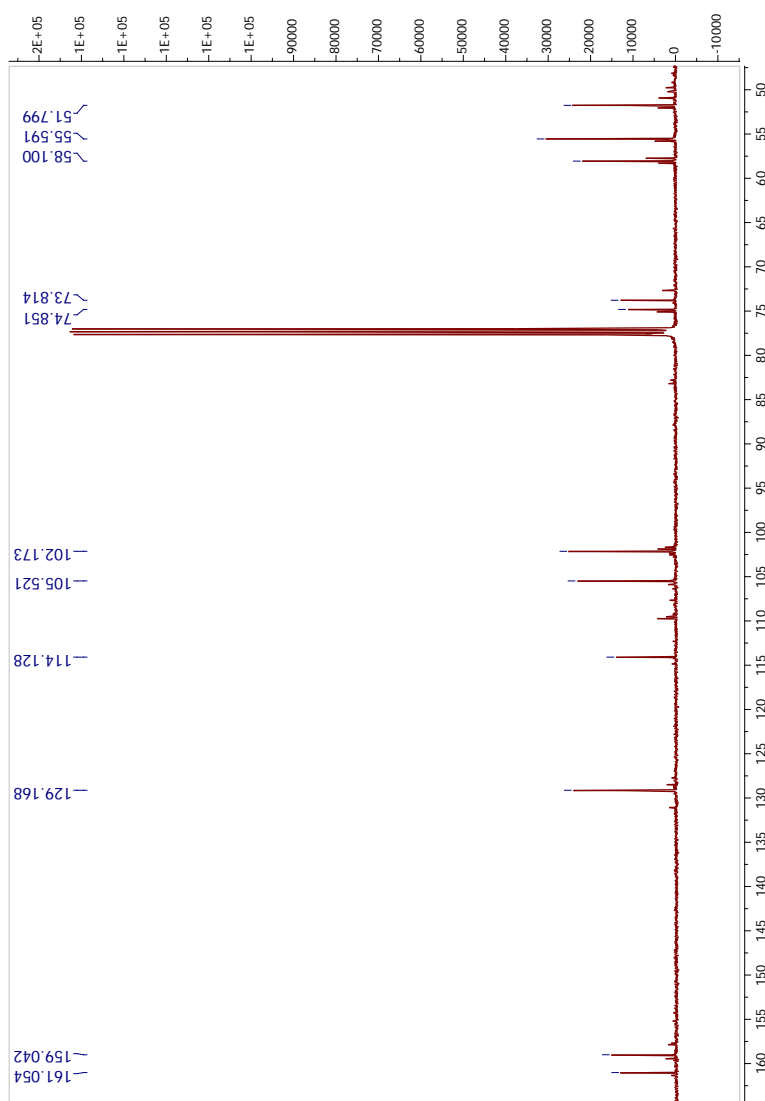
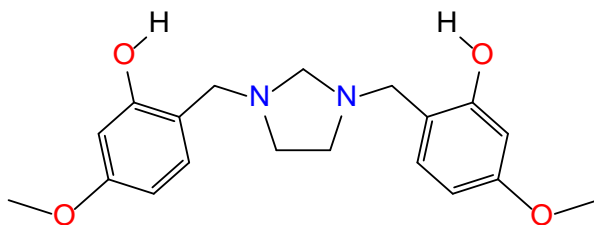
Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

N(1)-C(1)	1.470(2)	Cl(1)-C(14)	1.7534(16)	C(5)-N(4)-C(8)	114.79(15)
N(1)-C(5)	1.470(2)	O(11)-C(11)	1.356(2)	C(6)-N(4)-C(8)	114.58(16)
N(1)-C(3)	1.480(2)	O(11)-H(11)	0.85(4)	N(1)-C(1)-C(2)	116.37(15)
N(2)-C(2)	1.449(3)	C(11)-C(12)	1.391(2)	N(2)-C(2)-C(1)	117.66(15)
N(2)-C(6)	1.454(3)	C(1)-N(1)-C(5)	113.12(13)	N(3)-C(3)-N(1)	118.95(14)
N(2)-C(4)	1.462(2)	C(1)-N(1)-C(3)	113.50(13)	N(3)-C(4)-N(2)	118.66(14)
N(3)-C(3)	1.446(2)	C(5)-N(1)-C(3)	114.75(13)	N(4)-C(5)-N(1)	118.91(13)
N(3)-C(7)	1.455(2)	C(2)-N(2)-C(6)	114.25(16)	N(2)-C(6)-N(4)	119.39(15)
N(3)-C(4)	1.458(2)	C(2)-N(2)-C(4)	113.62(17)	N(3)-C(7)-C(8)	115.84(15)
N(4)-C(5)	1.444(2)	C(6)-N(2)-C(4)	114.37(16)	N(4)-C(8)-C(7)	115.87(15)
N(4)-C(6)	1.456(2)	C(3)-N(3)-C(7)	114.43(15)	O(11)-C(11)-C(12)	117.13(15)
N(4)-C(8)	1.457(3)	C(3)-N(3)-C(4)	115.49(14)	O(11)-C(11)-C(16)	123.30(16)
C(1)-C(2)	1.521(3)	C(7)-N(3)-C(4)	114.98(16)		
C(7)-C(8)	1.522(3)	C(5)-N(4)-C(6)	115.37(15)		

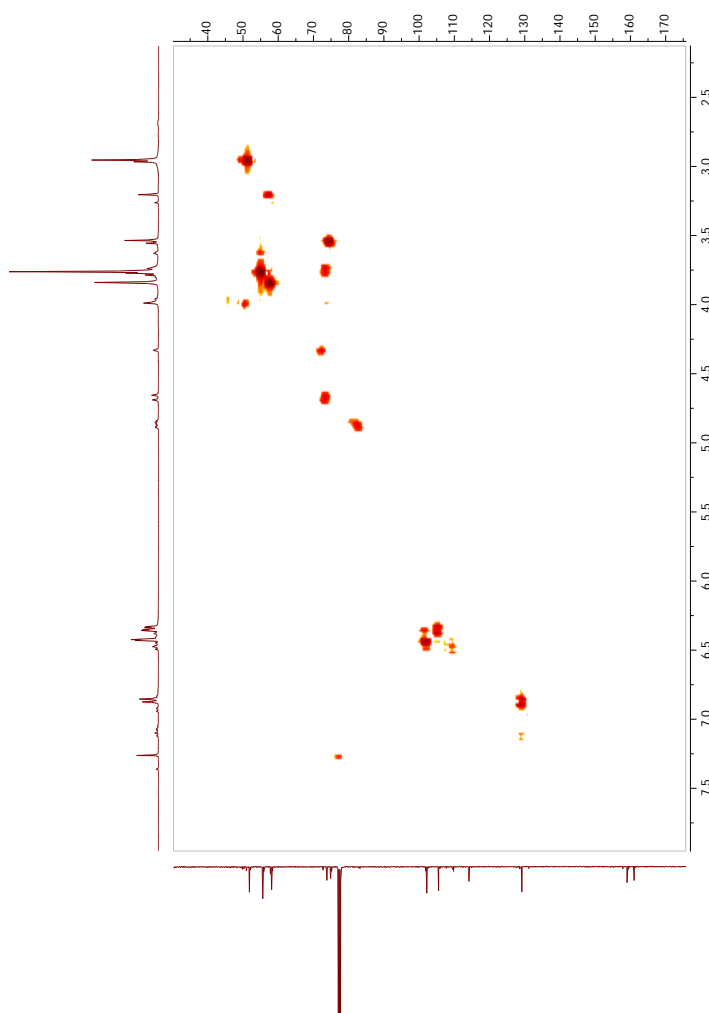
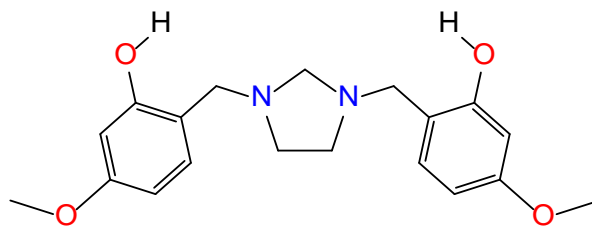
Anexo 23: Espectro RMN ^1H (400 MHz, DMSO) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-hidroquinona 8i.

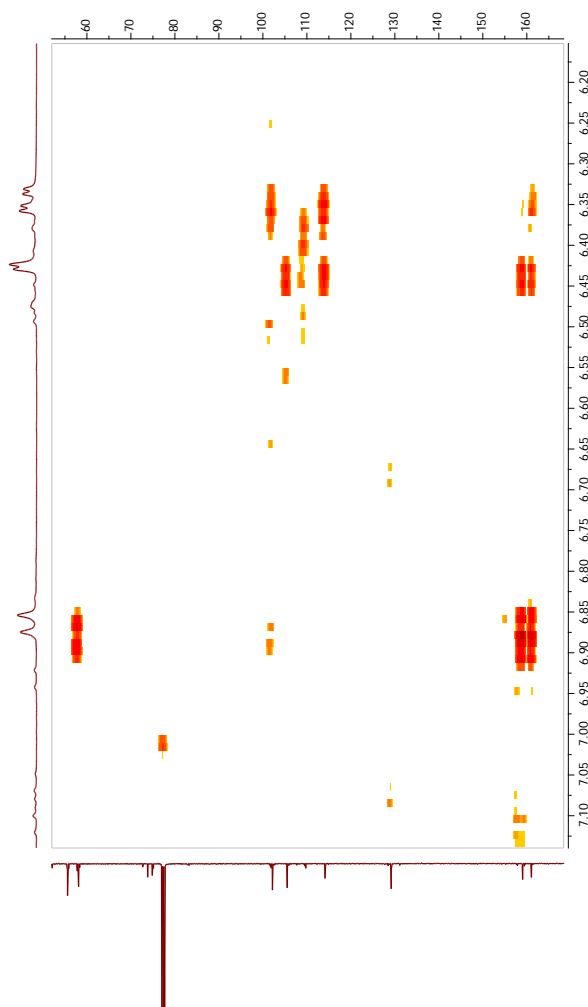
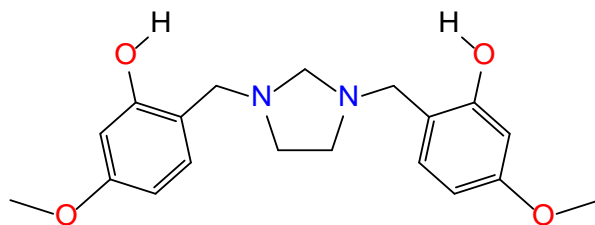
Anexo 24: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del • 5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5j.



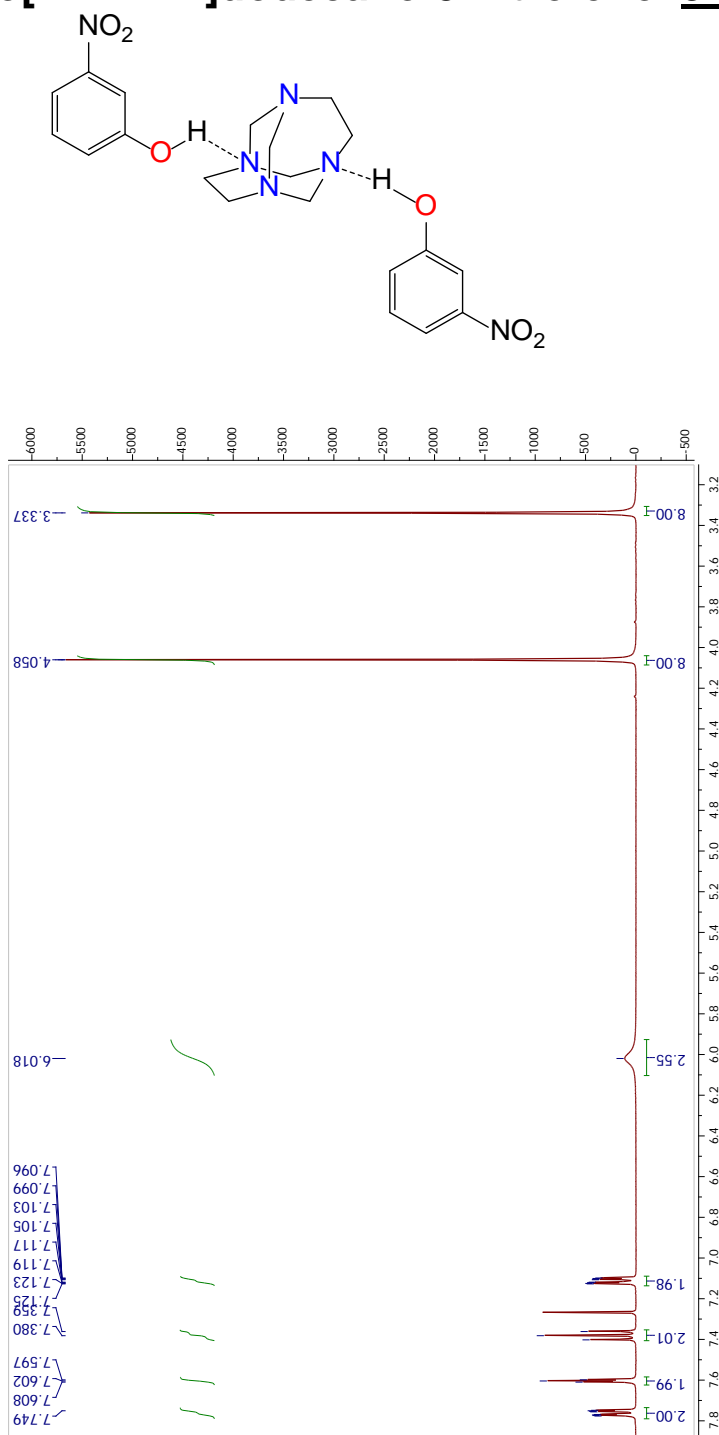
Anexo 25: Espectro RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) del 5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5j.

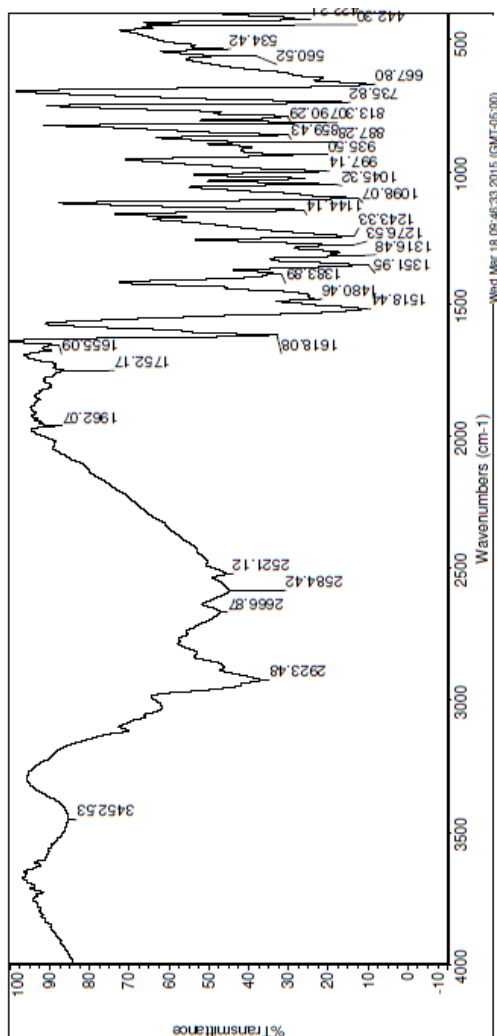
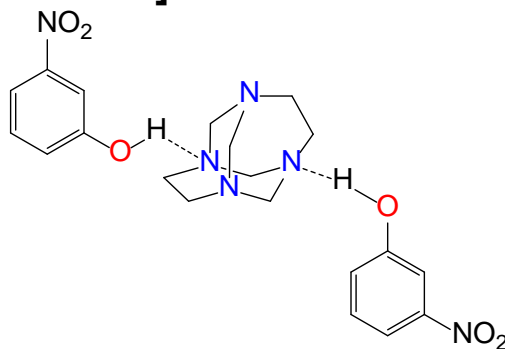
Anexo 26: Espectro HMQC del 5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5j.



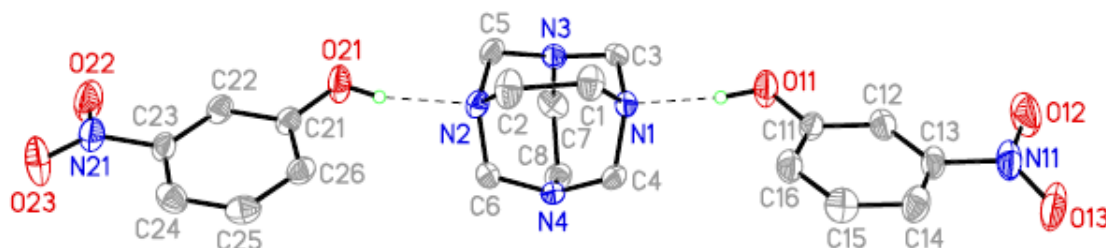
Anexo 27: Espectro HMBC del 5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5j.

Anexo 28: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 3,8]dodecano-3-nitrofenol 9k.



Anexo 29: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol 9k.

Anexo 30: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.4.1.1^{3,8}]dodecano-3-nitrofenol 9k (50 % de probabilidad de los elipsoides).



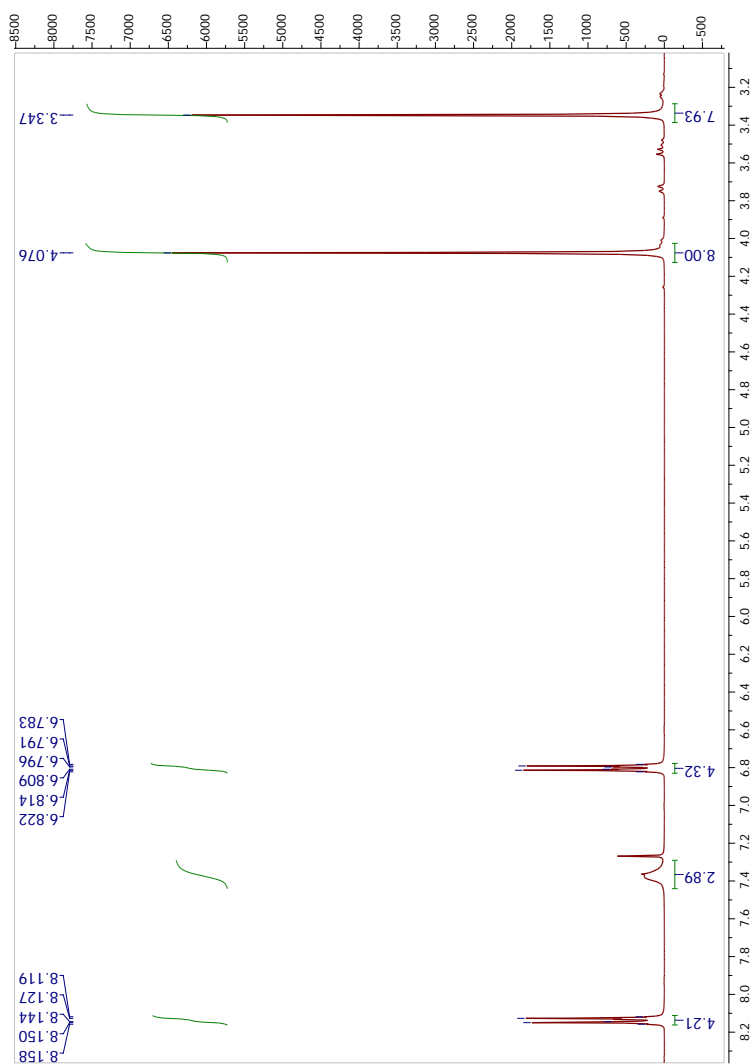
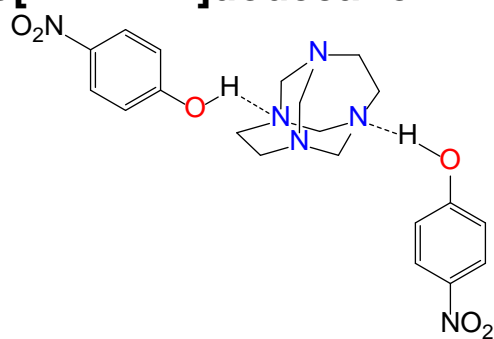
Enlace de hidrógeno [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(4)-H(4A)...O(22)#1	0.99	2.65	3.563(4)	153.2
C(7)-H(7B)...O(13)#2	0.99	2.62	3.387(4)	134.0
C(8)-H(8A)...O(13)#2	0.99	2.62	3.360(4)	131.6
C(8)-H(8B)...O(22)#1	0.99	2.62	3.512(4)	149.3
O(11)-H(11)...N(1)	0.90(5)	1.83(5)	2.722(3)	170(4)
O(21)-H(21)...N(2)	0.83(5)	1.90(5)	2.711(3)	164(5)

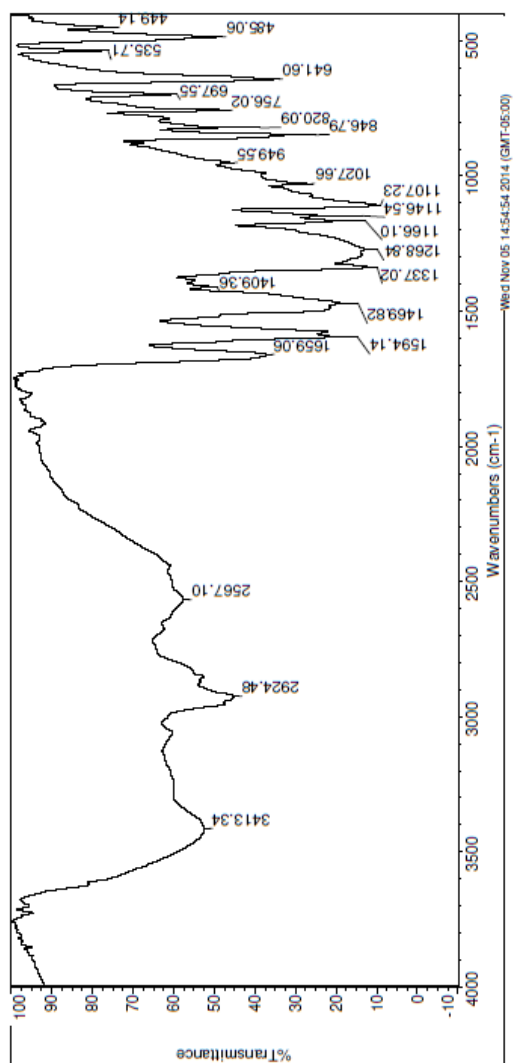
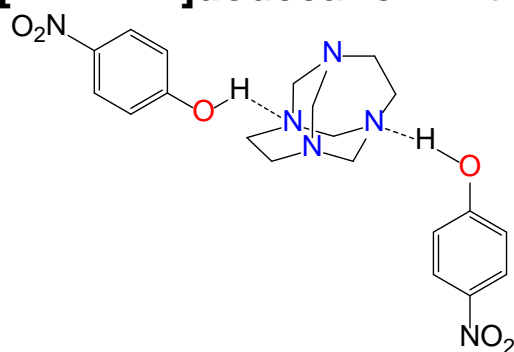
Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

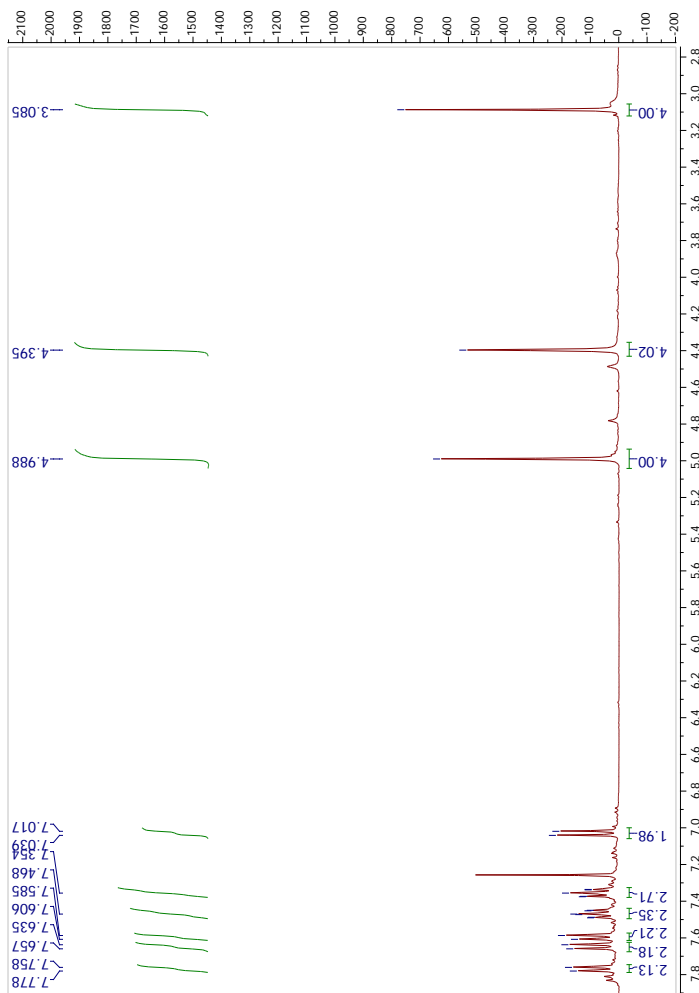
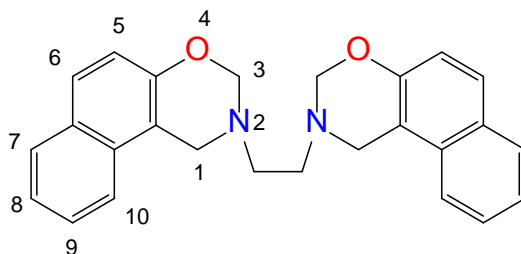
N(1)-C(1)	1.478(4)	O(11)-H(11)	0.90(5)	N(1)-C(1)-C(2)	116.2(3)
N(1)-C(3)	1.481(4)	N(21)-O(22)	1.222(4)	N(2)-C(2)-C(1)	117.3(3)
N(1)-C(4)	1.484(4)	N(21)-O(23)	1.228(4)	N(3)-C(3)-N(1)	118.6(2)
N(2)-C(2)	1.457(4)	N(21)-C(23)	1.480(4)	N(4)-C(4)-N(1)	118.6(2)
N(2)-C(6)	1.473(4)	O(21)-C(21)	1.353(4)	N(3)-C(5)-N(2)	118.9(2)
N(2)-C(5)	1.484(4)	O(21)-H(21)	0.83(5)	N(4)-C(6)-N(2)	118.8(2)
N(3)-C(7)	1.455(4)	C(1)-N(1)-C(3)	113.7(2)	N(3)-C(7)-C(8)	115.4(3)
N(3)-C(3)	1.457(4)	C(1)-N(1)-C(4)	113.6(2)	N(4)-C(8)-C(7)	116.2(3)
N(3)-C(5)	1.457(4)	C(3)-N(1)-C(4)	114.8(2)	O(12)-N(11)-O(13)	123.2(3)
N(4)-C(4)	1.449(4)	C(2)-N(2)-C(6)	113.8(2)	O(12)-N(11)-C(13)	119.1(3)
N(4)-C(6)	1.455(4)	C(2)-N(2)-C(5)	114.1(3)	O(13)-N(11)-C(13)	117.7(3)
N(4)-C(8)	1.459(4)	C(6)-N(2)-C(5)	114.2(2)	O(11)-C(11)-C(12)	117.9(3)
C(1)-C(2)	1.539(4)	C(7)-N(3)-C(3)	114.9(2)	O(11)-C(11)-C(16)	122.6(3)
C(7)-C(8)	1.535(5)	C(7)-N(3)-C(5)	115.0(2)	O(22)-N(21)-O(23)	123.4(3)
N(11)-O(12)	1.229(5)	C(3)-N(3)-C(5)	115.3(3)	O(22)-N(21)-C(23)	118.4(3)
N(11)-O(13)	1.239(4)	C(4)-N(4)-C(6)	115.8(2)	O(23)-N(21)-C(23)	118.2(3)
N(11)-C(13)	1.469(4)	C(4)-N(4)-C(8)	114.2(2)	O(21)-C(21)-C(26)	123.2(3)
O(11)-C(11)	1.360(4)	C(6)-N(4)-C(8)	115.1(2)	O(21)-C(21)-C(22)	117.3(3)

Anexo 31: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 3,8]dodecano-4-nitrofenol 9l.

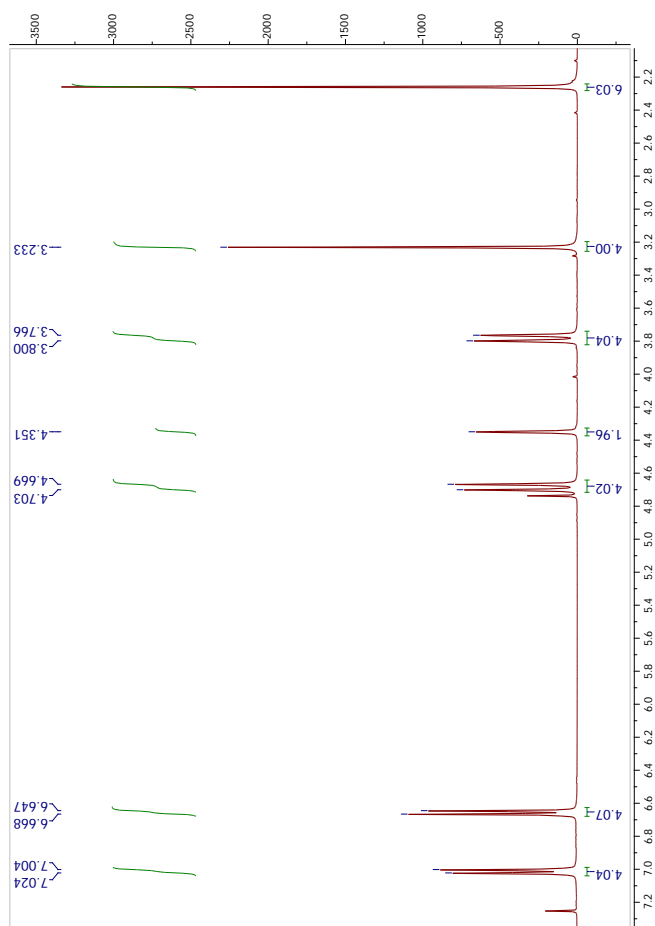
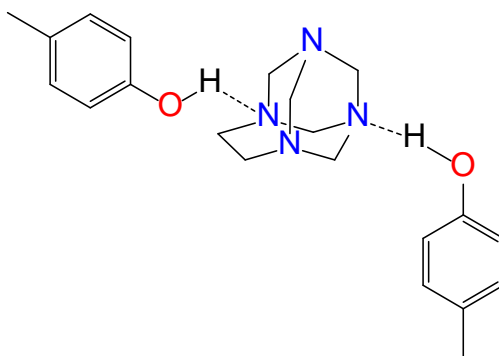


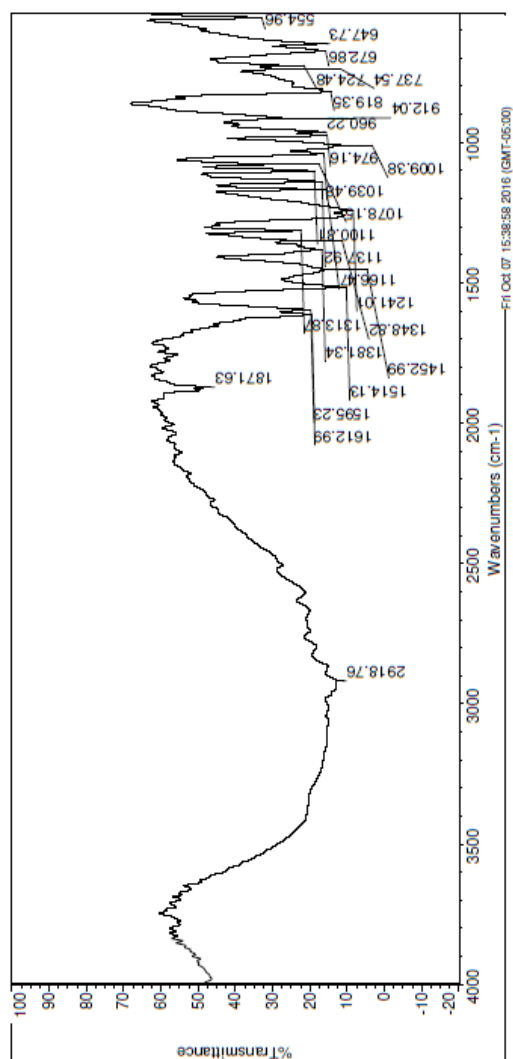
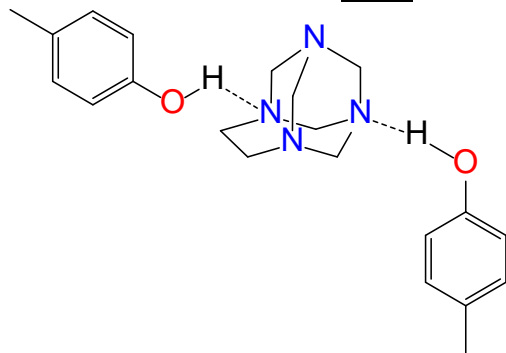
Anexo 32: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano-4-nitrofenol 9l.



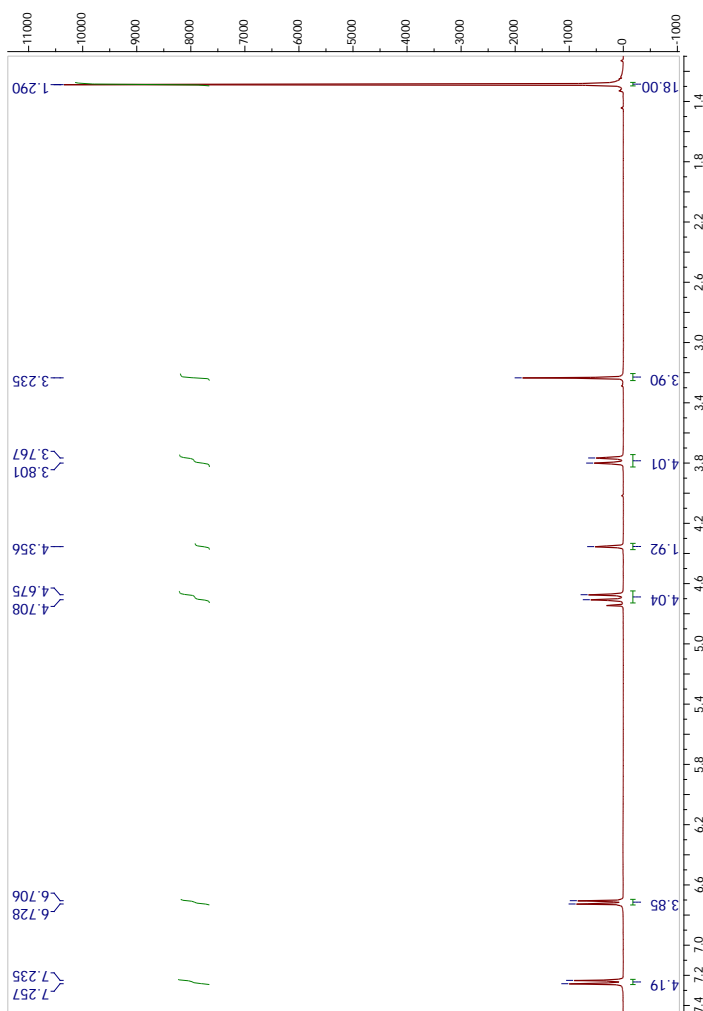
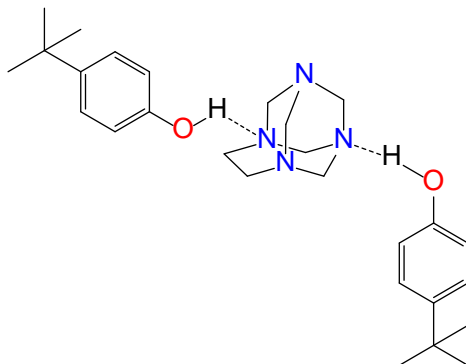
Anexo 33: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 3,3'-Etilénbis(3,4-dihidrobenzo[*f*]-2*H*-1,3-benzoxazina 13.

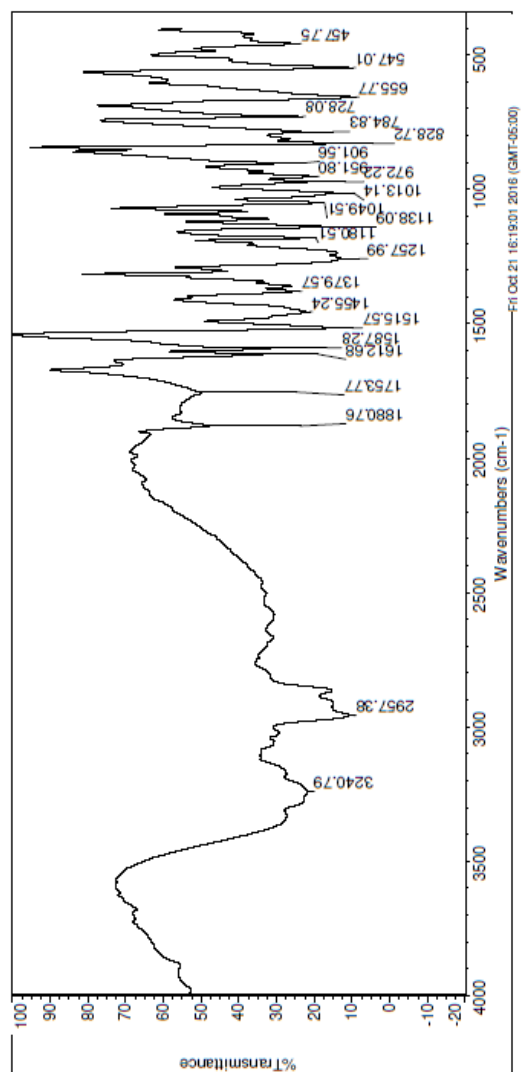
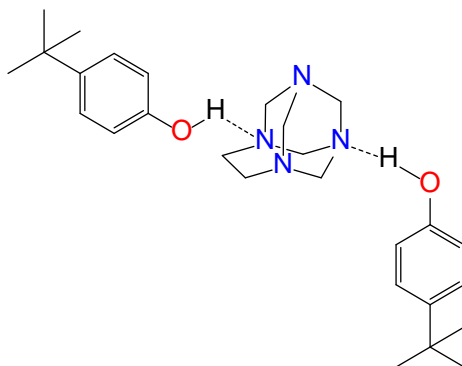
Anexo 34: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-metilfenol 11c.



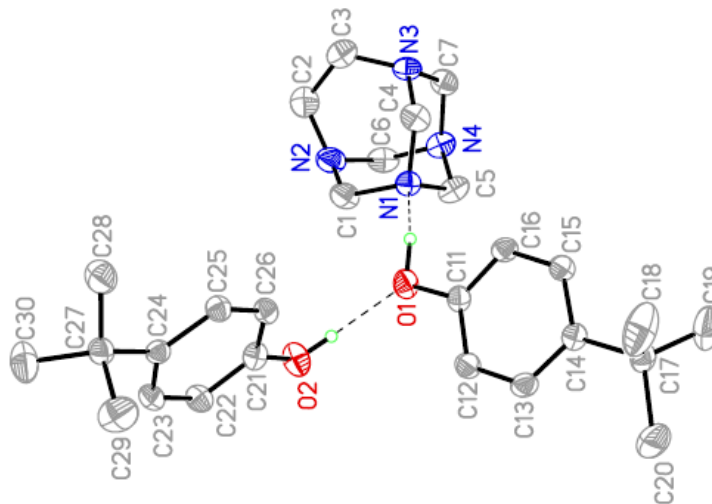
**Anexo 35: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo
[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-metilfenol 11c.**

Anexo 36: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 3,8]undecano-4-*tert*-butilfenol 11m.



Anexo 37: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-*tert*-butilfenol 11m.

Anexo 38: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-*tert*-butilfenol 11m. (50 % de probabilidad de los elipsoides).



Enlace de hidrógeno [Å y °].

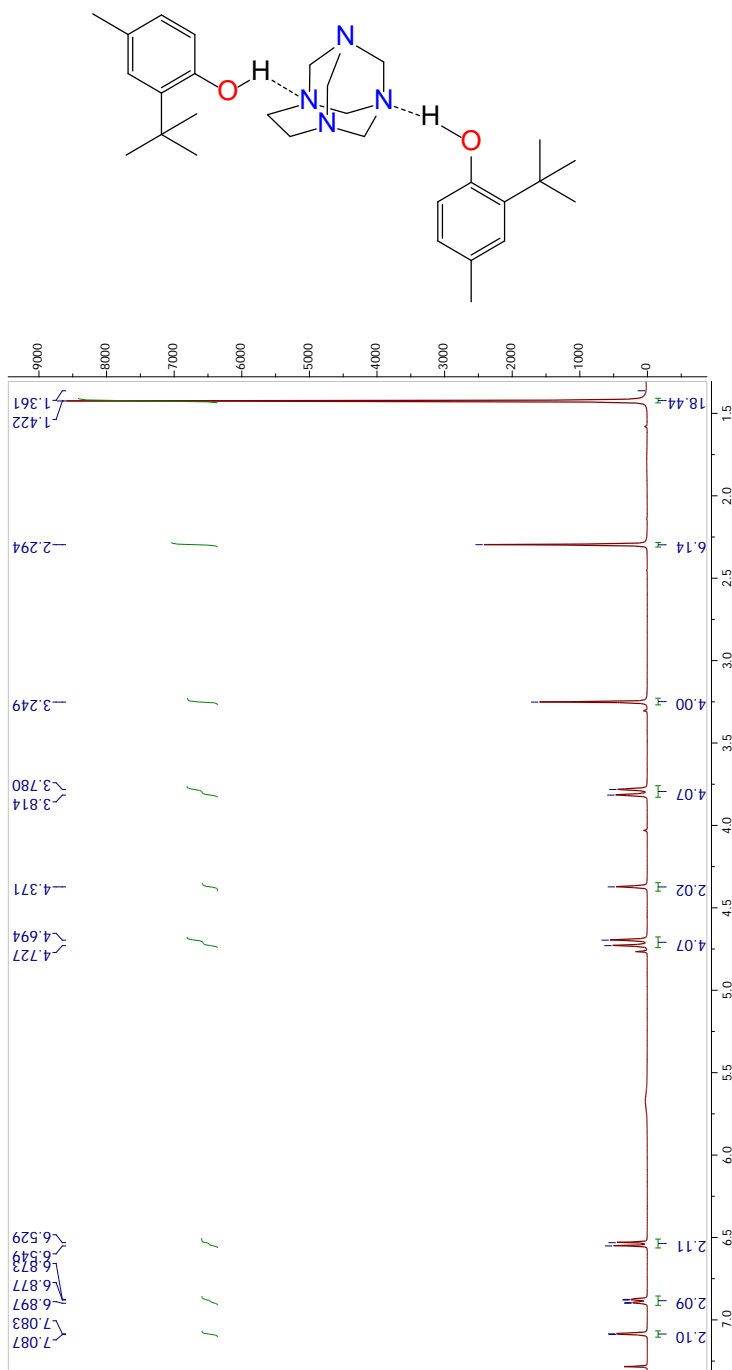
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...N(1)	1.07(5)	1.57(5)	2.630(4)	168(3)
O(2)-H(2)...O(1)#1	0.86(4)	1.84(4)	2.699(4)	176(4)
O(1A)-H(1A)...N(1A)	0.97(5)	1.71(5)	2.655(4)	164(3)
O(2A)-H(2A)...O(1A)	0.88(4)	1.86(4)	2.736(4)	174(3)
C(1)-H(1B)...N(3)#2	0.99	2.62	3.537(5)	153.9
C(4)-H(4A)...O(2)#3	0.99	2.44	3.307(4)	146.2
C(1A)-H(1A1)...N(4A)#2	0.99	2.67	3.625(5)	163.0
C(5A)-H(5A2)...O(2A)#4	0.99	2.43	3.382(4)	160.0

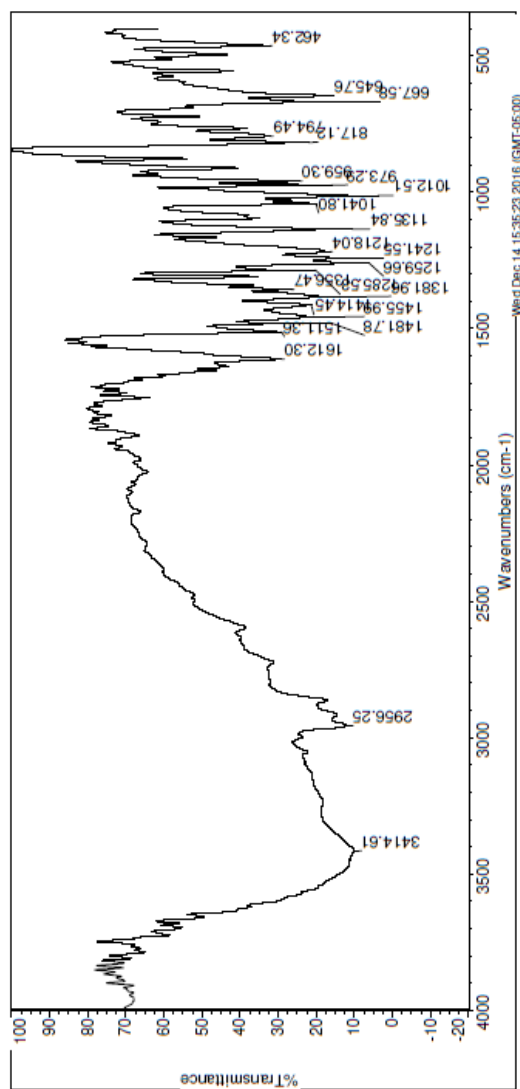
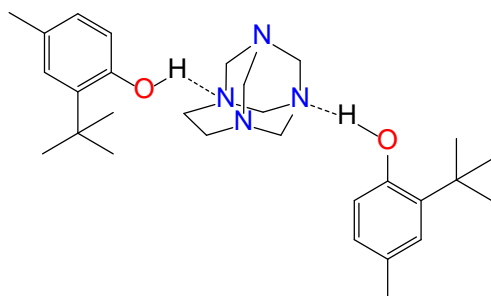
Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

N(1)-C(4)	1.474(5)	O(2)-H(2)	0.86(4)	O(1A)-C(14A)	1.376(3)
N(1)-C(5)	1.482(4)	N(1A)-C(5A)	1.468(4)	O(1A)-H(1A)	0.97(5)
N(1)-C(1)	1.484(4)	N(1A)-C(4A)	1.476(4)	O(2A)-C(21A)	1.368(3)
N(2)-C(2)	1.407(6)	N(1A)-C(1A)	1.481(4)	O(2A)-H(2A)	0.88(4)
N(2)-C(1)	1.478(5)	N(2A)-C(2A)	1.427(5)	C(4)-N(1)-C(5)	106.5(3)
N(2)-C(6)	1.491(5)	N(2A)-C(6A)	1.454(5)	C(4)-N(1)-C(1)	113.1(3)
N(3)-C(3)	1.445(4)	N(2A)-C(1A)	1.463(4)	C(5)-N(1)-C(1)	107.5(3)
N(3)-C(4)	1.449(5)	N(3A)-C(4A)	1.444(5)	C(2)-N(2)-C(1)	111.2(4)
N(3)-C(7)	1.448(4)	N(3A)-C(3A)	1.455(5)	C(2)-N(2)-C(6)	116.2(4)
N(4)-C(6)	1.429(4)	N(3A)-C(7A)	1.457(5)	C(1)-N(2)-C(6)	111.9(3)
N(4)-C(7)	1.460(5)	N(4A)-C(7A)	1.451(4)	C(3)-N(3)-C(4)	113.7(3)
N(4)-C(5)	1.472(5)	N(4A)-C(6A)	1.456(4)	C(3)-N(3)-C(7)	115.0(3)
O(2)-C(21)	1.367(4)	N(4A)-C(5A)	1.465(4)	C(4)-N(3)-C(7)	111.1(3)

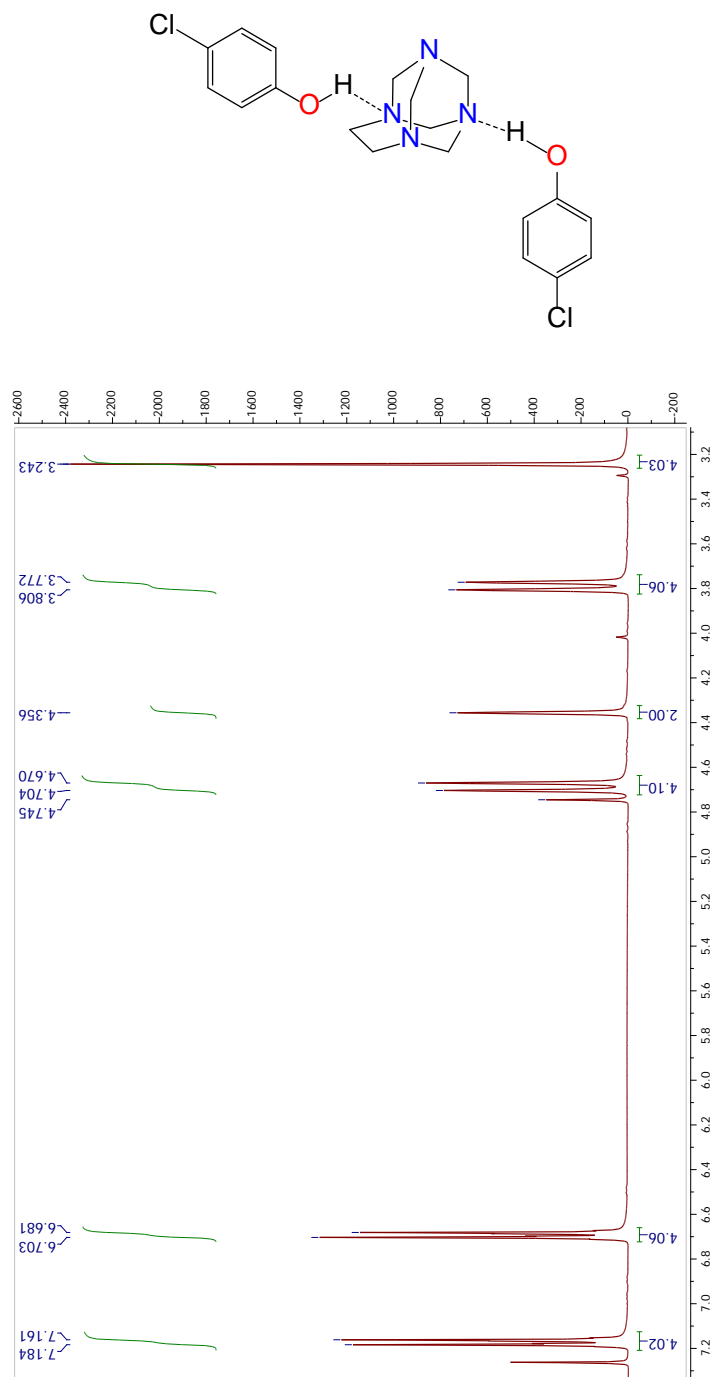
C(6)-N(4)-C(7)	113.7(3)	N(3)-C(7)-H(7A)	108.3	N(3A)-C(3A)-C(2A)	118.2(3)
C(6)-N(4)-C(5)	107.6(3)	N(4)-C(7)-H(7A)	108.3	N(3A)-C(3A)-H(3A1)	107.8
C(7)-N(4)-C(5)	108.8(3)	N(3)-C(7)-H(7B)	108.3	N(3A)-C(3A)-H(3A2)	107.8
N(2)-C(1)-N(1)	115.2(3)	N(4)-C(7)-H(7B)	108.3	N(3A)-C(4A)-N(1A)	115.4(3)
N(2)-C(1)-H(1B)	108.5	C(11)-O(1)-H(1)	115(2)	N(3A)-C(4A)-H(4A1)	108.4
N(1)-C(1)-H(1B)	108.5	O(1)-C(11)-C(12)	118.5(3)	N(1A)-C(4A)-H(4A1)	108.4
N(2)-C(1)-H(1C)	108.5	O(1)-C(11)-C(16)	122.3(3)	N(3A)-C(4A)-H(4A2)	108.4
N(1)-C(1)-H(1C)	108.5	C(21)-O(2)-H(2)	110(3)	N(1A)-C(4A)-H(4A2)	108.4
N(2)-C(2)-C(3)	119.0(3)	O(2)-C(21)-C(22)	118.0(3)	N(4A)-C(5A)-N(1A)	111.6(2)
N(2)-C(2)-H(2B)	107.6	O(2)-C(21)-C(26)	123.3(3)	N(4A)-C(5A)-H(5A1)	109.3
N(2)-C(2)-H(2C)	107.6	C(5A)-N(1A)-C(4A)	107.2(3)	N(1A)-C(5A)-H(5A1)	109.3
N(3)-C(3)-C(2)	117.9(3)	C(5A)-N(1A)-C(1A)	107.1(3)	N(4A)-C(5A)-H(5A2)	109.3
N(3)-C(3)-H(3A)	107.8	C(4A)-N(1A)-C(1A)	114.1(2)	N(1A)-C(5A)-H(5A2)	109.3
N(3)-C(3)-H(3B)	107.8	C(2A)-N(2A)-C(6A)	114.8(3)	N(2A)-C(6A)-N(4A)	115.7(3)
N(3)-C(4)-N(1)	115.0(2)	C(2A)-N(2A)-C(1A)	114.0(3)	N(2A)-C(6A)-H(6A1)	108.4
N(3)-C(4)-H(4A)	108.5	C(6A)-N(2A)-C(1A)	111.7(3)	N(4A)-C(6A)-H(6A1)	108.4
N(1)-C(4)-H(4A)	108.5	C(4A)-N(3A)-C(3A)	114.4(3)	N(2A)-C(6A)-H(6A2)	108.4
N(3)-C(4)-H(4B)	108.5	C(4A)-N(3A)-C(7A)	110.6(3)	N(4A)-C(6A)-H(6A2)	108.4
N(1)-C(4)-H(4B)	108.5	C(3A)-N(3A)-C(7A)	114.3(3)	N(4A)-C(7A)-N(3A)	116.0(3)
N(4)-C(5)-N(1)	111.6(3)	C(7A)-N(4A)-C(6A)	113.7(3)	N(4A)-C(7A)-H(7A1)	108.3
N(4)-C(5)-H(5A)	109.3	C(7A)-N(4A)-C(5A)	108.2(3)	N(3A)-C(7A)-H(7A1)	108.3
N(1)-C(5)-H(5A)	109.3	C(6A)-N(4A)-C(5A)	107.1(3)	N(4A)-C(7A)-H(7A2)	108.3
N(4)-C(5)-H(5B)	109.3	N(2A)-C(1A)-N(1A)	114.8(3)	N(3A)-C(7A)-H(7A2)	108.3
N(1)-C(5)-H(5B)	109.3	N(2A)-C(1A)-H(1A1)	108.6	O(1A)-C(14A)-	
N(4)-C(6)-N(2)	114.2(3)	N(1A)-C(1A)-H(1A1)	108.6	C(15A)	121.8(3)
N(4)-C(6)-H(6A)	108.7	N(2A)-C(1A)-H(1A2)	108.6	C(21A)-O(2A)-H(2A)	108(2)
N(2)-C(6)-H(6A)	108.7	N(1A)-C(1A)-H(1A2)	108.6	O(2A)-C(21A)-	
N(4)-C(6)-H(6B)	108.7	N(2A)-C(2A)-C(3A)	117.4(3)	C(26A)	122.6(3)
N(2)-C(6)-H(6B)	108.7	N(2A)-C(2A)-H(2A1)	107.9	O(2A)-C(21A)-	
N(3)-C(7)-N(4)	116.1(3)	N(2A)-C(2A)-H(2A2)	107.9	C(22A)	118.5(3)

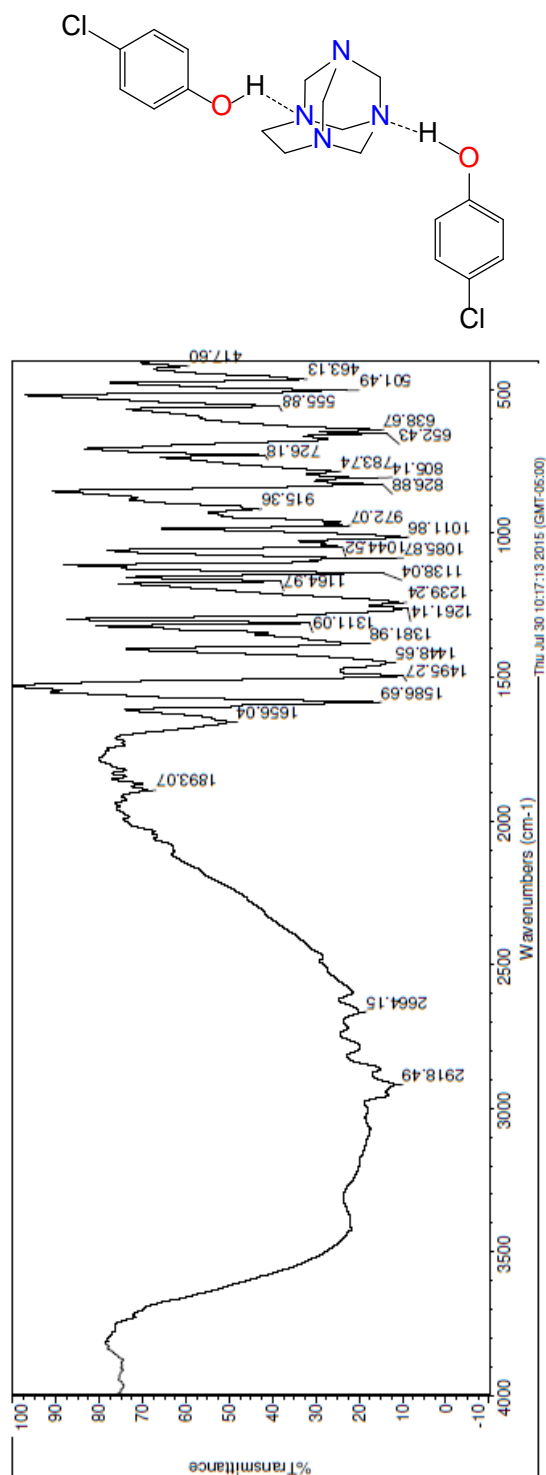
Anexo 39: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 3,8]undecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol 11d.



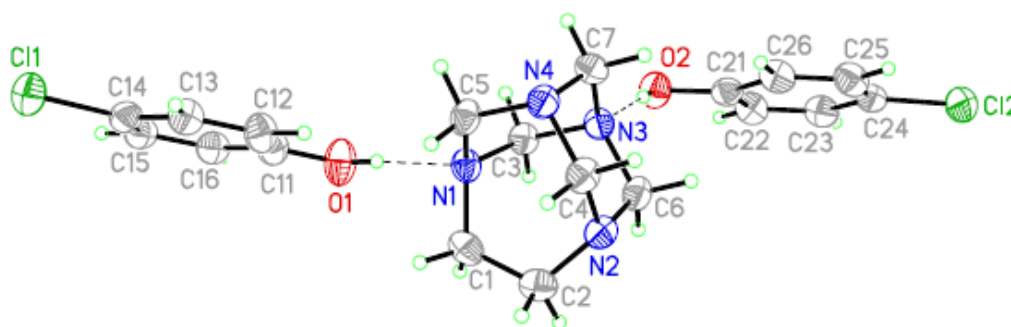
**Anexo 40: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo
[4.3.1.1^{3,8}]undecano-2-*tert*-butil-4-metilfenol 11d.**

Anexo 41: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-clorofenol 11n.



Anexo 42: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo**[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-clorofenol 11n.**

Anexo 43: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-clorofenol 11n (50 % de probabilidad de los elipsoides).



Enlace de hidrógeno [Å y °].

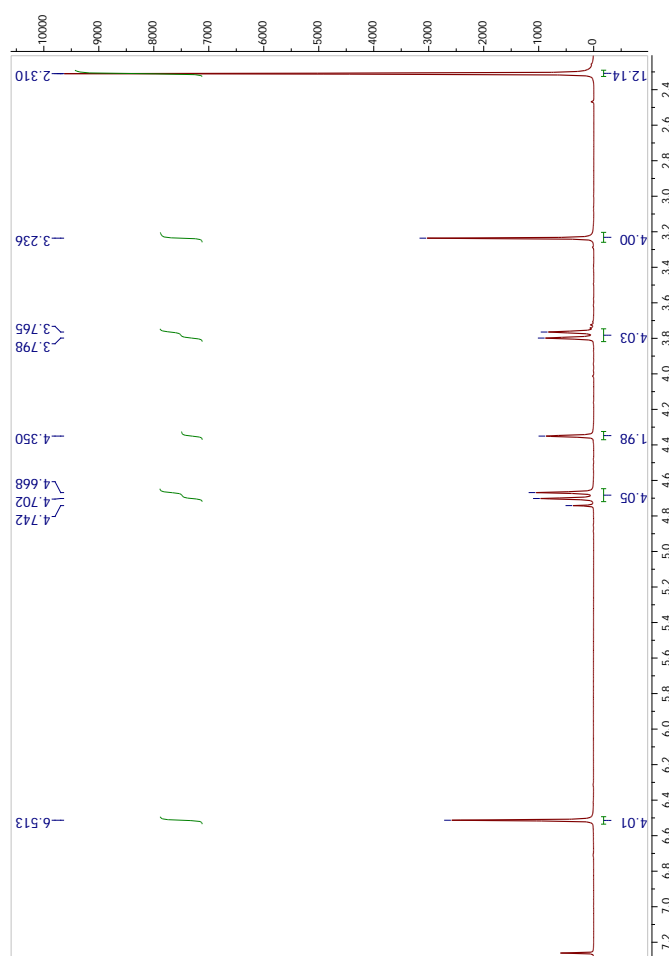
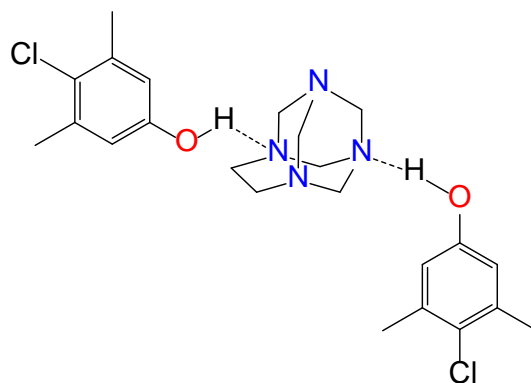
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...N(1)	0.88(3)	1.91(3)	2.7824(16)	172(2)
C(15)-H(15)...N(2)#1	0.95	2.56	3.4491(18)	155.8
O(2)-H(2)...N(3)	0.87(2)	1.86(2)	2.7186(16)	167(2)
C(23)-H(23)...O(1)#2	0.95	2.60	3.3444(19)	135.3
C(3)-H(3A)...O(2)#3	0.99	2.60	3.4997(18)	151.0
C(4)-H(4A)...Cl(2)#4	0.99	2.96	3.9070(15)	160.1

Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

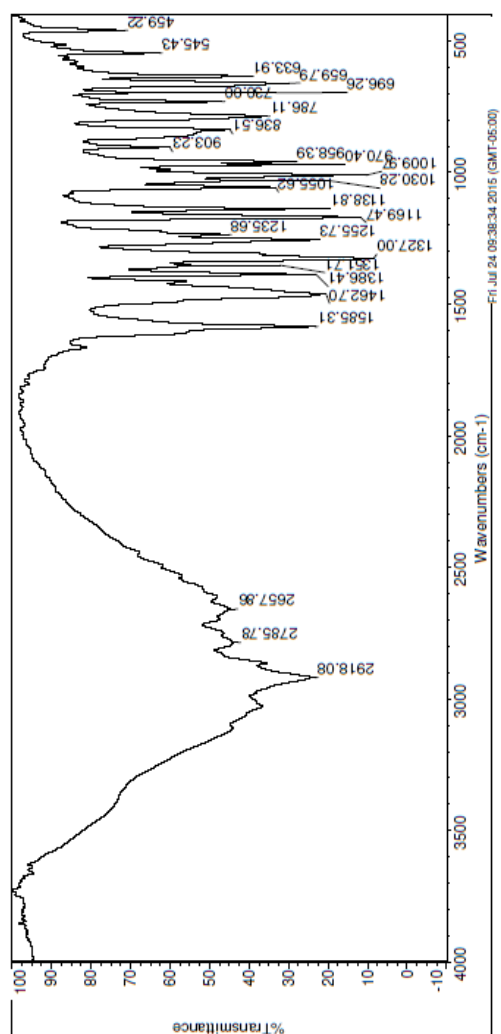
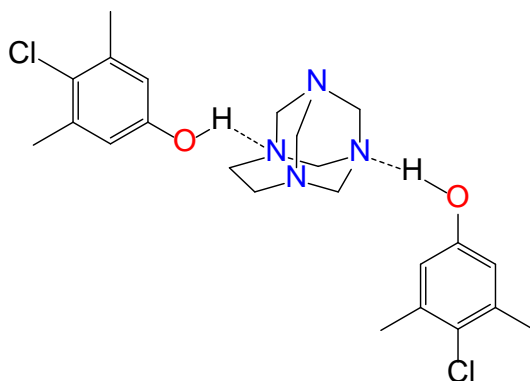
Cl(1)-C(14)	1.7497(15)	C(11)-O(1)-H(1)	112.3(16)	N(1)-C(1)-H(1A)	108.0
O(1)-C(11)	1.3579(19)	O(1)-C(11)C(16)	117.72(13)	N(1)-C(1)-H(1B)	108.0
O(1)-H(1)	0.88(3)	O(1)-C(11)C(12)	122.92(13)	N(2)-C(2)-C(1)	117.06(12)
Cl(2)-C(24)	1.7494(15)	O(2)-C(21)C(26)	122.85(13)	N(2)-C(2)-H(2A)	108.0
O(2)-C(21)	1.3657(18)	O(2)-C(21)C(22)	117.81(13)	N(2)-C(2)-H(2B)	108.0
O(2)-H(2)	0.87(2)	C(1)-N(1)-C(3)	114.69(11)	N(1)-C(3)-N(3)	115.37(11)
N(1)-C(1)	1.4601(19)	C(1)-N(1)-C(5)	114.92(11)	N(1)-C(3)-H(3A)	108.4
N(1)-C(3)	1.4692(17)	C(3)-N(1)-C(5)	110.62(11)	N(3)-C(3)-H(3A)	108.4
N(1)-C(5)	1.4766(17)	C(6)-N(2)-C(2)	115.45(12)	N(1)-C(3)-H(3B)	108.4
N(2)-C(6)	1.4524(18)	C(6)-N(2)-C(4)	111.01(11)	N(3)-C(3)-H(3B)	108.4
N(2)-C(2)	1.4529(19)	C(2)-N(2)-C(4)	115.17(12)	N(2)-C(4)-N(4)	115.47(11)
N(2)-C(4)	1.4635(17)	C(3)-N(3)-C(7)	108.03(10)	N(2)-C(4)-H(4A)	108.4
N(3)-C(3)	1.4789(17)	C(3)-N(3)-C(6)	112.41(11)	N(4)-C(4)-H(4A)	108.4
N(3)-C(7)	1.4808(17)	C(7)-N(3)-C(6)	107.96(11)	N(2)-C(4)-H(4B)	108.4
N(3)-C(6)	1.4824(18)	C(5)-N(4)-C(7)	108.10(11)	N(4)-C(4)-H(4B)	108.4
N(4)-C(5)	1.4639(17)	C(5)-N(4)-C(4)	112.53(11)	N(4)-C(5)-N(1)	115.69(11)
N(4)-C(7)	1.4675(18)	C(7)-N(4)-C(4)	108.15(11)	N(4)-C(5)-H(5A)	108.4
N(4)-C(4)	1.4739(17)	N(1)-C(1)-C(2)	117.17(12)	N(1)-C(5)-H(5A)	108.4

N(4)-C(5)-H(5B)	108.4	N(3)-C(6)-H(6A)	108.5	N(4)-C(7)-H(7A)	109.4
N(1)-C(5)-H(5B)	108.4	N(2)-C(6)-H(6B)	108.5	N(3)-C(7)-H(7A)	109.4
N(2)-C(6)-N(3)	115.14(11)	N(3)-C(6)-H(6B)	108.5	N(4)-C(7)-H(7B)	109.4
N(2)-C(6)-H(6A)	108.5	N(4)-C(7)-N(3)	111.00(11)	N(3)-C(7)-H(7B)	109.4

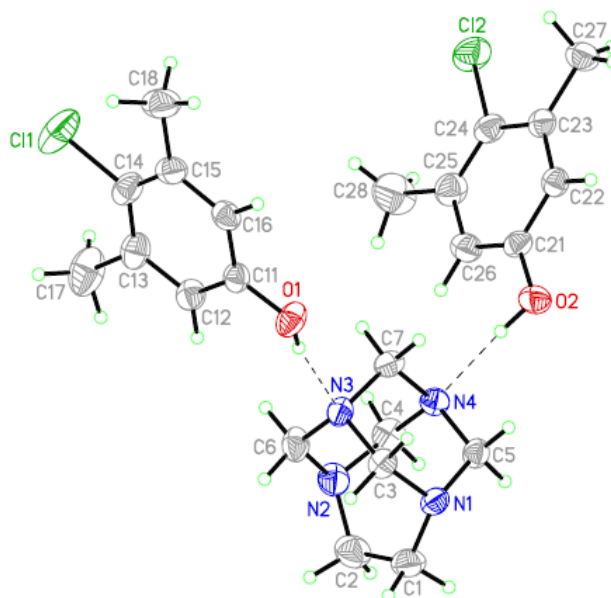
Anexo 44: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 11h.



Anexo 45: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 11h.



Anexo 46: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-cloro-3,5-dimetilfenol 11h (50 % de probabilidad de los elipsoides).



Enlace de hidrógeno [Å y °].

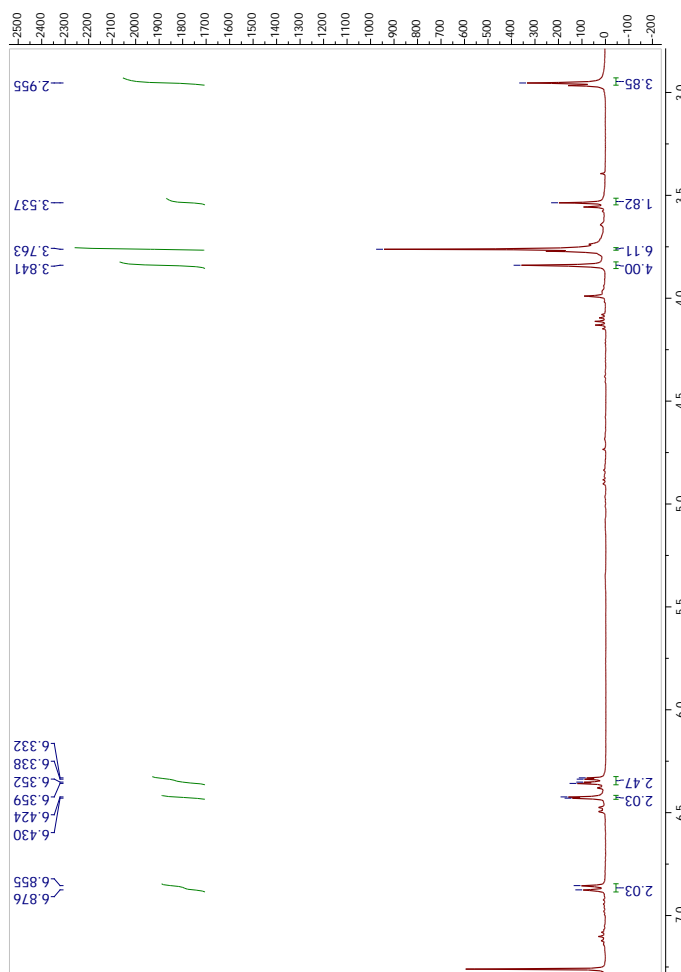
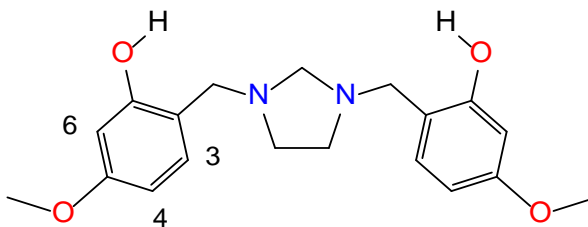
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...N(3)	0.82(3)	1.96(3)	2.766(2)	166(3)
O(2)-H(2)...N(4)	0.89(3)	1.90(3)	2.760(2)	160(2)

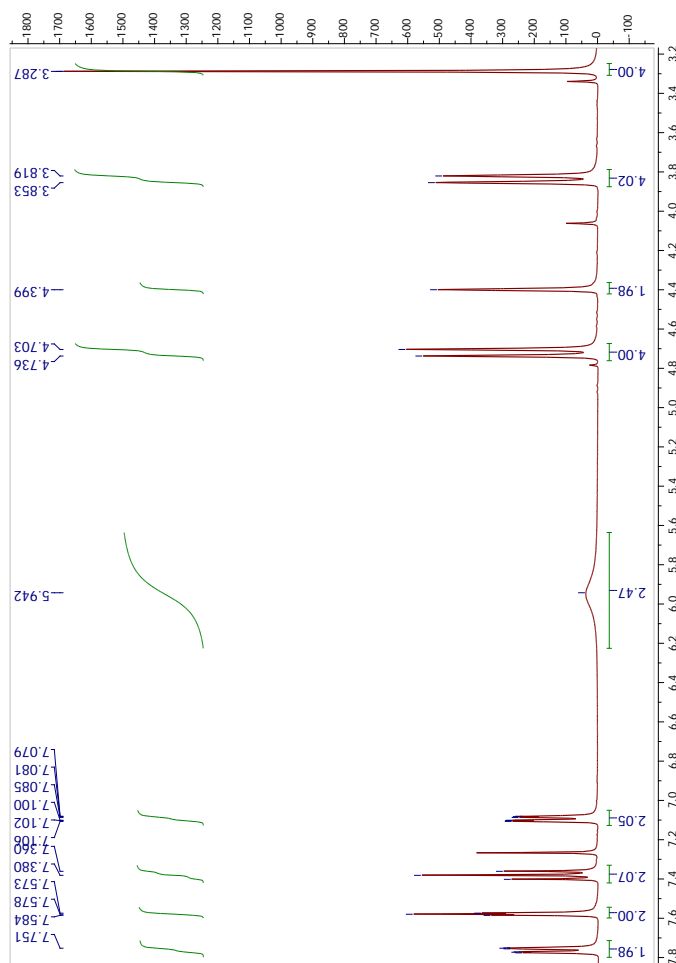
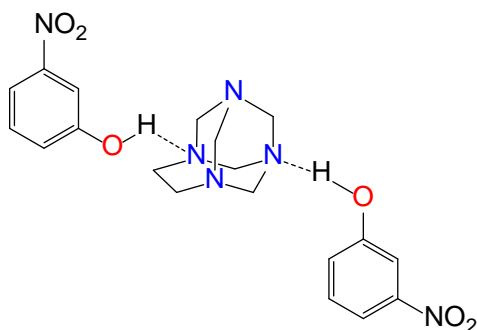
Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

N(1)-C(5)	1.456(2)	N(1)-C(1)-H(1A)	107.8	N(1)-C(5)-H(5A)	108.5
N(1)-C(1)	1.460(3)	N(1)-C(1)-H(1B)	107.8	N(4)-C(5)-H(5A)	108.5
N(1)-C(3)	1.462(2)	N(2)-C(2)-C(1)	116.43(17)	N(1)-C(5)-H(5B)	108.5
N(2)-C(2)	1.448(3)	N(2)-C(2)-H(2A)	108.2	N(4)-C(5)-H(5B)	108.5
N(2)-C(4)	1.453(3)	N(2)-C(2)-H(2B)	108.2	N(2)-C(6)-N(3)	115.20(16)
N(2)-C(6)	1.458(2)	N(1)-C(3)-N(3)	114.96(14)	N(2)-C(6)-H(6A)	108.5
N(3)-C(7)	1.473(2)	N(1)-C(3)-H(3A)	108.5	N(3)-C(6)-H(6A)	108.5
N(3)-C(6)	1.477(2)	N(3)-C(3)-H(3A)	108.5	N(2)-C(6)-H(6B)	108.5
N(3)-C(3)	1.485(2)	N(1)-C(3)-H(3B)	108.5	N(3)-C(6)-H(6B)	108.5
N(4)-C(7)	1.476(2)	N(3)-C(3)-H(3B)	108.5	N(3)-C(7)-N(4)	111.60(14)
N(4)-C(4)	1.478(2)	N(2)-C(4)-N(4)	115.46(15)	N(3)-C(7)-H(7A)	109.3
N(4)-C(5)	1.487(2)	N(2)-C(4)-H(4A)	108.4	N(4)-C(7)-H(7A)	109.3
Cl(2)-C(24)	1.7585(19)	N(4)-C(4)-H(4A)	108.4	N(3)-C(7)-H(7B)	109.3
O(2)-C(21)	1.367(2)	N(2)-C(4)-H(4B)	108.4	N(4)-C(7)-H(7B)	109.3
O(2)-H(2)	0.89(3)	N(4)-C(4)-H(4B)	108.4	O(1)-C(11)C(16)	118.06(17)
N(1)-C(1)-C(2)	117.90(16)	N(1)-C(5)-N(4)	115.16(15)	O(1)-C(11)C(12)	122.63(17)

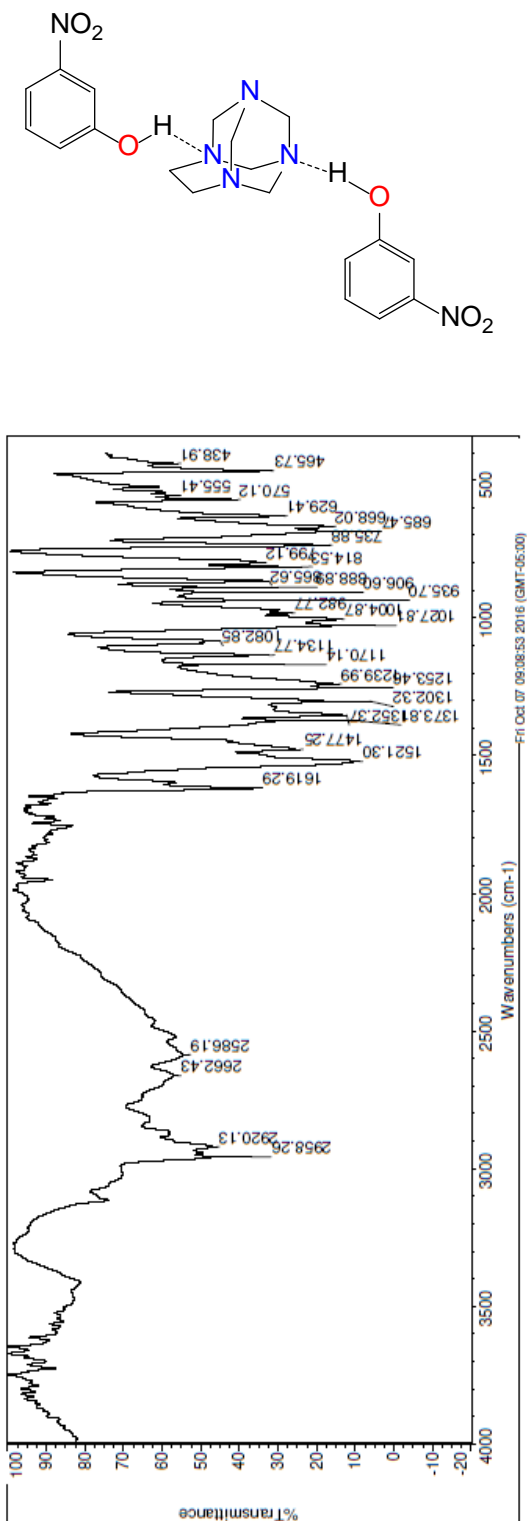
C(21)-O(2)-H(2)	107.7(17)	O(2)-C(21)C(26)	122.80(17)	O(2)-C(21)C(22)	117.58(17)
-----------------	-----------	-----------------	------------	-----------------	------------

Anexo 47: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 5,5'-Dimetoxi-2,2'-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]difenol 5j.

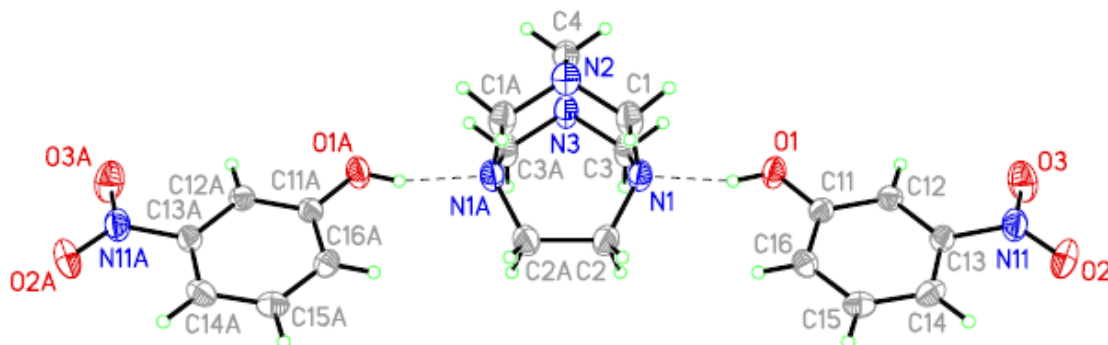


Anexo 48: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-3-nitrofenol 11k.

Anexo 49: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-3-nitrofenol 11k.



Anexo 50: Diagrama ORTEP de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-3-fenol 11k (50 % de probabilidad de los elipsoides).



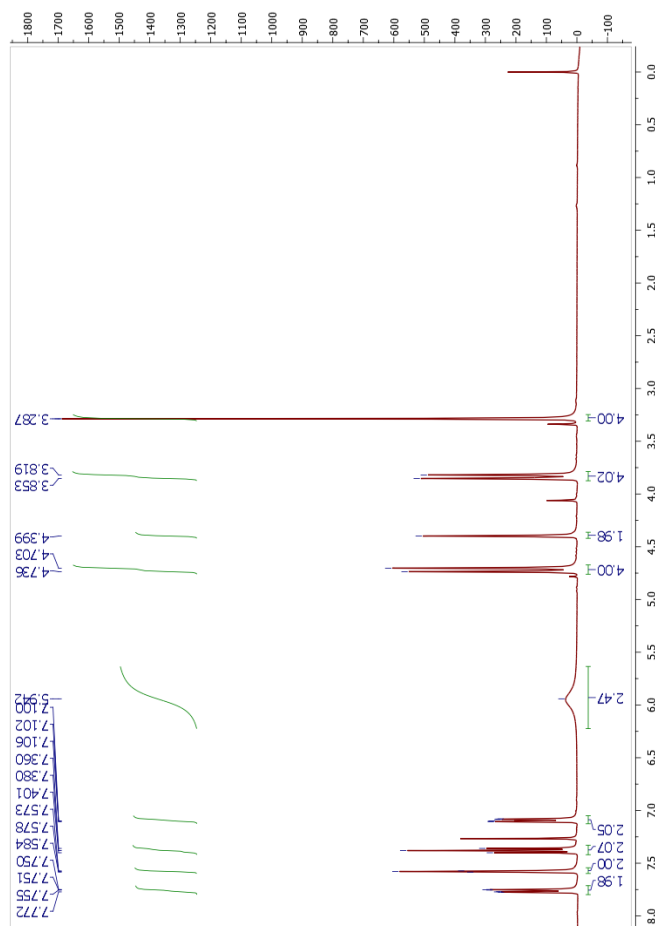
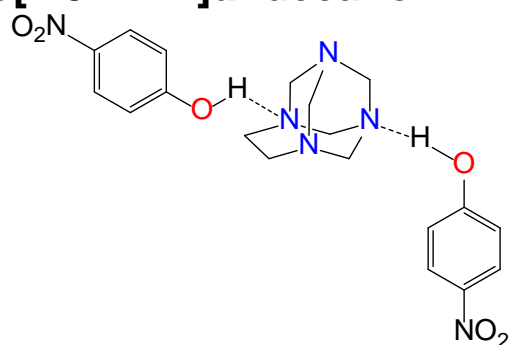
Enlace de hidrógeno [Å y °].

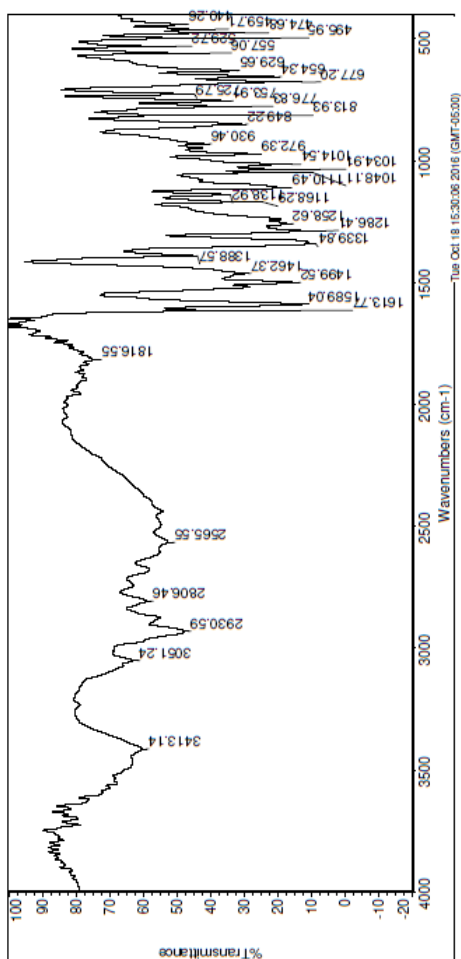
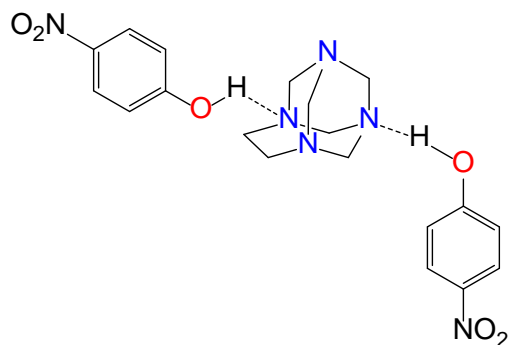
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...N(1)	0.88(4)	1.84(4)	2.696(3)	162(3)

Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

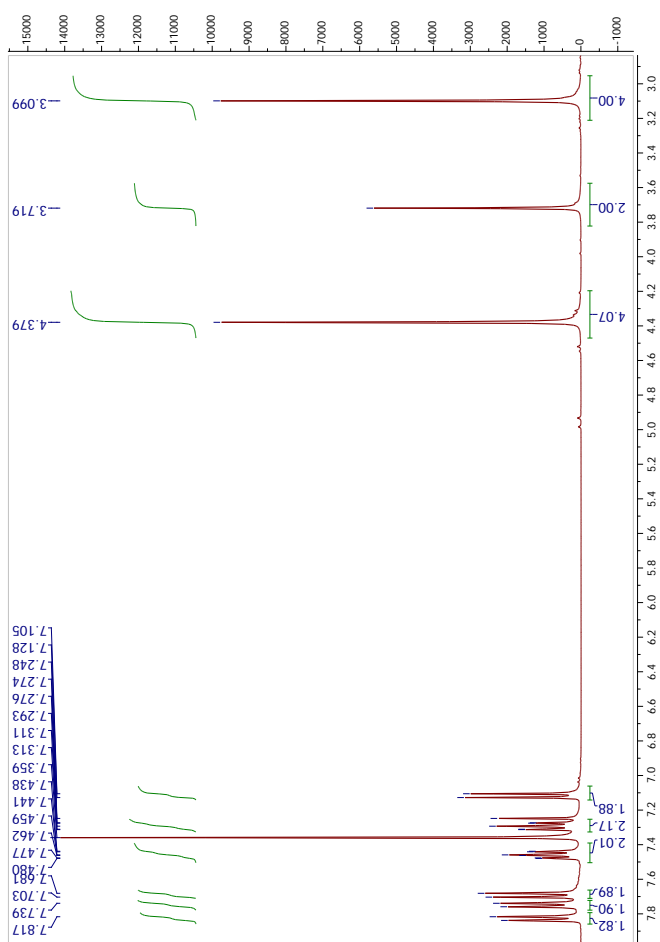
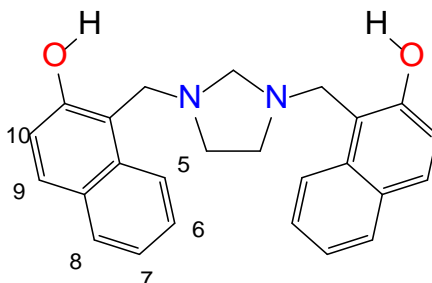
O(1)-C(11)	1.350(3)	N(11)-C(13)	1.474(3)	N(3)-C(3)-N(1)	115.6(2)
O(1)-H(1)	0.88(4)	O(3)-N(11)-O(2)	122.8(3)	N(3)-C(3)-H(3A)	108.4
O(2)-N(11)	1.225(3)	O(3)-N(11)-C(13)	119.0(2)	N(1)-C(3)-H(3A)	108.4
O(3)-N(11)	1.224(3)	O(2)-N(11)-C(13)	118.2(2)	N(3)-C(3)-H(3B)	108.4
N(1)-C(2)	1.463(4)	N(2)-C(1)-N(1)	115.7(2)	N(1)-C(3)-H(3B)	108.4
N(1)-C(3)	1.477(3)	N(2)-C(1)-H(1A)	108.4	N(3)-C(4)-N(2)	111.6(3)
N(1)-C(1)	1.493(4)	N(1)-C(1)-H(1A)	108.4	N(3)-C(4)-H(4A)	109.3
N(2)-C(4)	1.465(5)	N(2)-C(1)-H(1B)	108.4	N(2)-C(4)-H(4A)	109.3
N(2)-C(1)#1	1.466(3)	N(1)-C(1)-H(1B)	108.4	N(3)-C(4)-H(4B)	109.3
N(2)-C(1)	1.466(3)	N(1)-C(2)-		N(2)-C(4)-H(4B)	109.3
N(3)-C(4)	1.462(6)	C(2)#1	117.53(13)	O(1)-C(11)-C(12)	117.0(2)
N(3)-C(3)#1	1.465(3)	N(1)-C(2)-H(2A)	107.9	O(1)-C(11)-C(16)	123.5(2)
N(3)-C(3)	1.465(3)	N(1)-C(2)-H(2B)	107.9		

Anexo 51: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-nitrofenol 111.

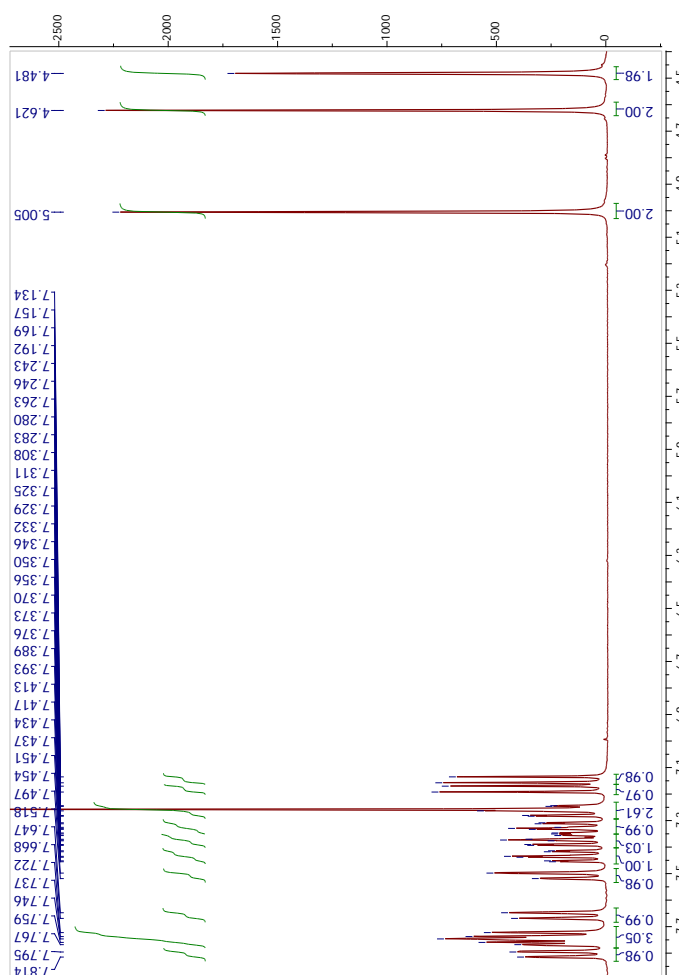
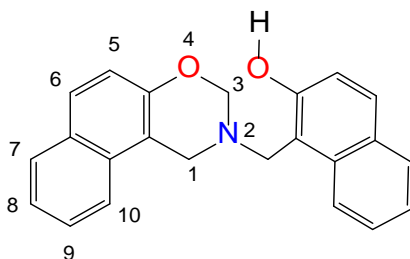


**Anexo 52: Espectro FT-IR del 1,3,6,8-tetrazatriciclo
[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-nitrofenol 11.**

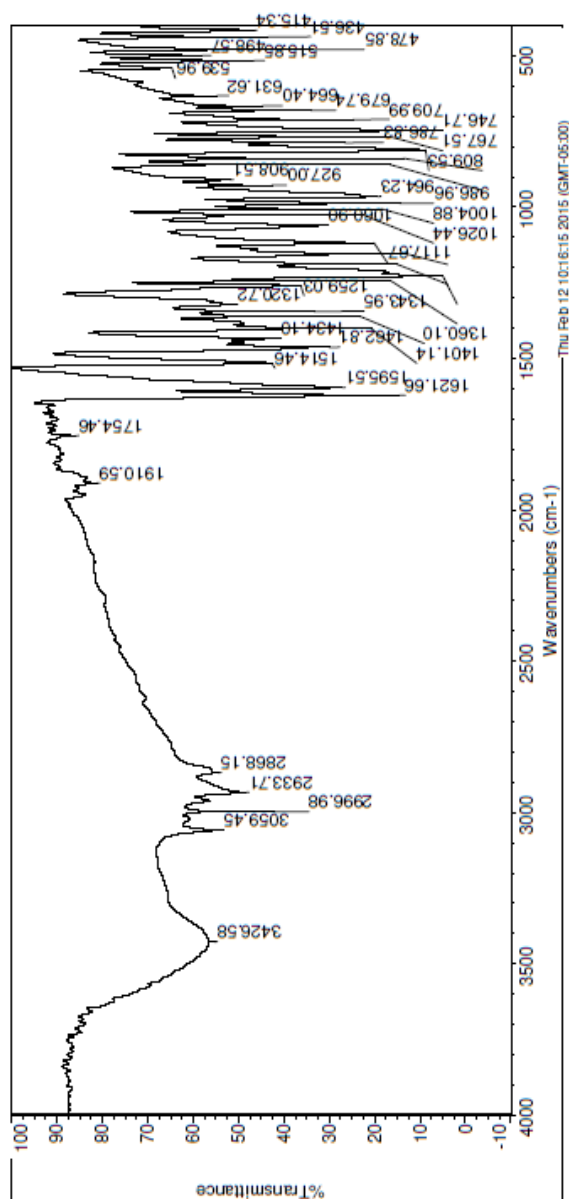
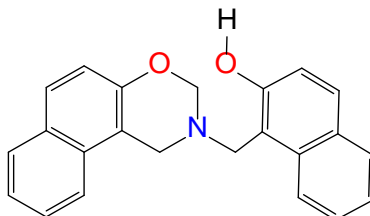
Anexo 53: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 1,1-[imidazolidin-1,3-diilbis(metilen)]bis(naftalen-2-ol) 14.



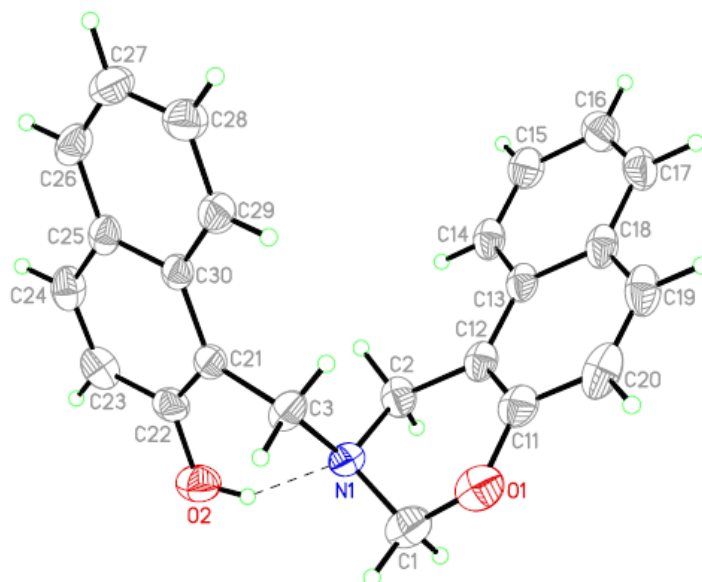
Anexo 54: Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 1-[(2,3-dihidro-1*H*-naphtho[1,2-*e*][1,3]oxazin-2-yl)methyl]naphthalen-2-ol 15.



Anexo 55: Espectro FT-IR del 1-[(2,3-dihydro-1*H*-naphtho[1,2-*e*][1,3]oxazin-2-yl)methyl]naphthalen-2-ol 15.



Anexo 56: Diagrama ORTEP de 1-[(2,3-dihydro-1*H*-naphtho[1,2-*e*] [1,3]oxazin-2-yl)methyl]naphthalen-2-ol 15. (50 % de probabilidad de los elipsoides).



Enlace de hidrógeno [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...N(1)	0.84	1.88	2.627(2)	146.5

Longitud de enlace [Å] y ángulo [°].

O(1)-C(11)	1.370(3)	N(1)-C(1)-H(1B)	108.9
O(1)-C(1)	1.460(3)	O(1)-C(1)-H(1B)	108.9
O(2)-C(22)	1.366(3)	N(1)-C(2)-C(12)	110.9(2)
O(2)-H(2)	0.8400	N(1)-C(2)-H(2A)	109.5
N(1)-C(1)	1.433(3)	N(1)-C(2)-H(2B)	109.5
N(1)-C(2)	1.473(3)	N(1)-C(3)-C(21)	111.6(2)
N(1)-C(3)	1.477(3)	N(1)-C(3)-H(3A)	109.3
N(1)-C(1)-O(1)	113.3(2)	N(1)-C(3)-H(3B)	109.3
N(1)-C(1)-H(1A)	108.9	O(2)-C(22)-C(21)	122.8(2)
O(1)-C(1)-H(1A)	108.9	O(2)-C(22)-C(23)	115.6(2)

Bibliografía

1. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, W.; Waddell, D. C.; James, S.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Harris, K.; Jones, W.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, G.; Parkin, I.; Steed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413–447.
2. Friščić, T.; Jones, W. *Cryst. Growth. Des.* **2009**, 9, 1621–1637.
3. Cave, G. W. V.; Raston L, Scott J. L. *Chem. Commun.* **2001**, 2159–2169.
4. Aitipamula, S. et al. *Cryst. Growth. Des.* **2012**, 12, 2147–2152.
5. Desiraju, G. R. *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, 5, 466–467.
6. Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896–5897.
7. Sibte, S.; Abidi, A.; Azim, Y.; Gupta, A. K.; Pradeep, C. P. *J. Mol. Struct.* **2017**, 1150, 103–111.
8. Desiraju, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9952–9967.
9. Lynch, A. J.; Rowland, C. A. en: The history of grinding, society of mining. Littleton (CO): Metallurgy and Exploration, Inc., **2005**.
10. Baláž P. *Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering*. (Berlin): Springer, Verlag, **2008**.
11. Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**.
12. Takacs, L. *J. Therm. Anal. Cal.* **2007**, 90, 81–84.
13. Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 649–59.
14. Todres, T. Z. *Organic mechanochemistry and its practical applications*. (Boca Ratón): Taylor & Francis, **2006**.
15. Ling, A. R.; Baker, J. L. *J. Chem. Soc. Trans.* **1893**, 63, 1314.
16. Patil, A. O.; Curtin, D. Y.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 348–353.
17. Toda, F.; Tanaka, K. S. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 270–80.
18. Etter, M. C.; Frankenbach, G. M. *Am. Chem. Soc.* **1989**, 1, 10–12.
19. Etter, M. C.; Reutzel, S. M.; Choo, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4411–4412.

20. Braga, D.; Grepioni, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4002–4011.
21. Shan, N.; Toda, F.; Jones, W. Road L. *Chem. Commun.* **2002**, 2372–2373.
22. Trask, A. V.; Samuel, W. D.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2004**, 890–891.
23. Karki, S.; Friščić, T.; Jones, W. *Cryst. Eng. Comm. Eng. Comm.* **2009**, 11, 470–481.
24. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025–1074.
25. Aakero, C. B.; Chopade, P. D. *Am. Chem. Soc.* **2011**, 13, 2009–2011.
26. Friščić, T.; Reid, D. G.; Halasz, I.; Stein, R. S.; Dinnebier, R. E.; Duer, M. J. *Angew. Chem.* **2010**, 122, 724–727.
27. Hasa, D.; Rauber, G. S.; Voinovich, D.; Jones, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1–6.
28. Jayasankar, A.; Somwangthanaroj, A.; Shao, Z. J. *Pharm. Res.* **2006**, 23, 2381–2392.
29. Kuroda, R.; Higashiguchi, K.; Yi, S. H. *Cryst. Eng. Comm.* **2004**, 6, 464–468.
30. Trask, A. V.; Streek, J. V. D.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth. Des.* **2005**, 5, 2233–2241.
31. Tramontini, M.; Angiolini, L.; Ghedini, N. *Polymer. (Guildf).* **1988**, 29, 771–788.
32. Katritzky, A. R.; Yang, H.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 286–290.
33. Angiolini, L.; Tramontini, M. *Tetrahedron.* **1990**, 46, 1791–1837.
34. Rivera, A.; Ríos-motta, J.; Quevedo, R.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Colomb. Química.* **2005**, 34, 105–115.
35. Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E. Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2921–2929.
36. Mak, T. C. W.; Tse, C.-S.; Chong, Y.-H.; Mok, F.-C. *Acta Cryst.* **1977**, B33, 2980–2982.
37. Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Hernández-Barragán, A.; Joseph-Nathan, P. *J. Mol. Struct.* **2007**, 831, 180–186.
38. Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2081–2089.
39. Rivera, A.; Quevedo, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1416–1420.
40. Rivera, A.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 258–260.
41. Sadat-Bernal, J. Estudio de la reactividad química de 1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU), frente a electófilos del tipo haluros de alquilo y

- nucleofilos duros y blandos. Tesis de doctorado. Universidad Nacional de Colombia. 2012.
42. Valiev, M.; Bylaska, E. J.; Govind, N.; Kowalski, K.; Straatsma, T. P.; Van Dam, H. J. J.; Wang, D.; Nieplocha, J.; Apra, E.; Windus, T. L.; De Jong, W. A. *Comput. Phys. Commun.* **2010**, 181, 1477–1489.
 43. Bischoff, C. A. *Chem. Ber. (antes Ber Dtsch Chem Ges)*. **1898**, 31, 3248.
 44. Rivera, A.; Núñez, M. E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7563–7565.
 45. Rivera, A.; Ospina, E.; Sanchez, A.; Joseph-Nathan. *Heterocycles*. **1986**, 24, 2507–2510.
 46. Rivera, A.; Osorio, H. J.; Uribe, J. M.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 1356–1360.
 47. Szell, P. M. J.; Dragon, D.; Zablotny, S.; Harrigan, S. R.; Gabidullin, B.; Bryce, D. L. *New. J. Chem.* **2018**, 1–29.
 48. Fu, Q.; Xu, X.; Liu, B.; Guo, F. *Cryst. Eng. Comm.* **2018**, 2–10.
 49. Rivera, A.; Uribe, J. M.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *J. Struct. Chem.* **2017**, 58, 819–826.
 50. Chadwick, K.; Davey, R.; Cross, W. *Cryst. Eng. Comm.* **2007**, 9, 732–734.
 51. Glowiak, T.; Majerz, I.; Sobczyk, L.; Brzezinski, B.; Wojciechowski, G.; Grech, E. J. *Mol. Struct.* **2000**, 526, 177–184.
 52. Ng, S. W.; Naumov, P.; Ibrahim, A. R.; Fun H. K.; Chantrapromma, S.; Wojciechowski, G.; Brzezinski, B.; Hanna, J. V. *J Mol Struct.* **2002**, 609, 89–95.
 53. Brzezinski, B.; Wojciechowski, G.; Bartl, F.; Zundel, G. *J. Mol. Struct.* **2000**, 554, 245–250.
 54. Ng, S. W.; Hu, S. Z.; Hanna, J. V.; Raj, S. S. S.; Fun, H.-K.; Razak, I. A.; Wojciechowski, G.; Brzezinski, B. *J. Mol. Struct.* **2001**, 595, 189–194.
 55. Tse, C.-S.; WONG, Y.; MAK, T. C. W. *J. Appl. Cryst.* **1977**, 10, 68–69.
 56. Mak, T. C. W.; Yu, W.-H.; Lam, Y. *Acta Cryst.* **1978**, B34: 2061–2063.
 57. Mak, T. H. J. *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 3790.
 58. Maclean, E. J.; Glidewell, C.; Ferguson, G.; Gregson, R. M.; Lough, A. J. *Acta Cryst.* **1999**, C55, 1867–1870.
 59. Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Boca Raton, Florida, **2003**,: CRC Press.

60. Quevedo, R. Reacciones tipo Mannich en medio básico de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con fenoles: nuevos productos. Tesis de doctorado. Universidad Nacional de Colombia. 2004.
61. A, Rivera.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J. Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 737–740.
62. Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimon, L.; Chang, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1555–1573.
63. Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2014**, E70, o266–o266.
64. Rivera, A.; Uribe, J. M.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 463–465.
65. Zierkiewicz, W.; Michalska, D.; Czarnik-matusiewicz, B.; Rospenk, M. *J. Phys. Chem.* **2003**, 107, 4547–4554.
66. Zierkiewicz, W.; Michalska, D.; Hobza, P. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 386, 95–100.
67. Merz, K. *Cryst. Growth. Des.* **2006**, 6, 1615–1619.
68. Steiner, T. *Crystallogr. Rev.* **2003**, 9, 177–228.
69. Alvarez, S. *Dalt. Trans.* **2013**, 42, 8617–8636.
70. Nerio, L. S. Influencia de la radiación microondas sobre la reacción tipo Mannich entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) y 1,bisbencilimidazolidinas (BISBIAs). Tesis de doctorado. Universidad Nacional de Colombia. **2014**.
71. Hernandez, M. Reacción "solvent-free" de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU) con fenoles. Tesis de maestría. Universidad Nacional de Colombia. 2007.
72. Burckhalter, J. H.; Leib, R. I. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4078–4083.
73. Fran, H. S.; Wen, W-Y. *Discuss. Faraday. Soc.* **1957**, 24, 133–140.
74. Vishweshwar, P.; Lynch, V. M. *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, 5, 164–168.
75. Brzezinski, B.; Wojciechowski, G.; Jasko, M. *J. Mol. Struct.* **2000**, 525, 253–259.
76. Rivera, A.; González-Salas, D.; Ríos-Motta, J.; Hernández-Barragán, A.; Joseph-Nathan, P. *J. Mol. Struct.* **2007**, 837, 142–146.
77. Zheng, J.; Xu, X.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, 128, 295–305.
78. Beckmann, P. A.; Paty, C.; Allocco, E.; Herd, M.; Kuranz, C.; Rheingold, A. L. *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 5309–5314.
79. Cox, P. J. *Acta. Cryst.* **1995**, C51, 1361–1363.
80. Wojcik, G.; Mossakowska, I. *Acta. Cryst.* **2006**, B62, 143–152.
81. Martin, A. D.; Hartlieb, K. J.; Sobolev, A. N.; Raston, C. L. *Cryst. Growth. Des.* **2010**,

- 10, 5302–5306.
82. Oswald, I. D. H.; David, R.; Samuel, W. D. *Acta. Cryst.* **2005**, B61, 69–79.
83. Rivera, A.; Rojas, J. J.; Osorio, H. J.; Rios-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2016**, E72, 1648–1650.
84. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 1987.
85. Alder, R. W.; Carniero, T. M. G.; Mowlam, R. W.; Orpen, A. G.; Petillo, P. A.; Vachon, D. J.; Weisman, R.; White, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2.* **1999**, 2, 589–599.
86. Rivera, A.; Rojas, J. J.; Sadat-bernal, J.; Ríos-Motta.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2016**, E72, 1651–1653.
87. Brzezinski, B.; Radziejewski, P.; Rabold, A.; Zundel, G. *J. Mol. Struct.* **1995**, 355, 185–191.
88. Brzeziński, B.; Radziejewska, P.; Olejnika, J.; Zundelb, G. *J. Mol. Struct.* **1994**, 323, 71–78.
89. Kumar, G. A.; Mcallister, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6968–6972.
90. Del Bene, J. E.; Jordan, M. J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4794–4797.
91. Rivera, A.; Rojas, J. J.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2015**, E71, 1089–1092.
92. Sarojini, B. K.; Narayana, B.; Mayekar, A. N.; Yathirajan, H. S.; Bolte, M. *Acta Cryst.* **2007**, E63, o4739–o4739.
93. Liu, Q.; Zhang, M.; Wang, X. *Acta Cryst.* **2005**, E61, 4285–4286.
94. Zhang, M.; Yuan, D.; Qi, Z. *Acta Cryst.* **2005**, E61, 1370–1371.
95. Burckhalter, J. H.; Leib, R. I. *J. Am. Chem.* **1960**, 1894, 151–153.
96. Rivera, A. Lecciones de química heterocíclica. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D. C., 2008, capítulo 3, pag. 75.